INSTITUTUL DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE
IAŞI
FACULTATEA DE MEDICINĂ

Conf. Dr. GEORGE POPA




# DIAGNOSTICUL ŞI TRATAMENTUL BOLILOR INTERNE



1980

# BOLILE SINGELUI

## PATOLOGIA GLOBULELOR ROSII

## ANEMIILE

**Definiție.**

Anemie înseamnează scăderea sub nivelul normal al hemoglobinei funcționale circulante totale.

Se spune despre un subiect că este anemic cînd hemoglobina este sub 14 g/1oo ml sînge la bărbat și sub 12 g/1oo ml sînge la femeie.

Utilizînd 4 parametri: numărul de globule roșii (GR), hemoglobina (Hb), hematocritul (Ht) și numărul reticulocitelor (pe mmc) se poate face încadrarea unei anemii privind: 1) cantitatea medie de Hb pe eritrocit, 2) volumul hematiei și 3) caracterul regenerativ sau aregenerativ.

1.Concentrația medie a Hb în eritrocit (CHEM) se calculează prin raportul: $\frac{\text{Hb (g\%)} \times 100}{\text{Hematocrit}}$ (de ex. $\frac{16 \times 100}{47} = 34$)

a) valori normale (normocromie) = 32 - 34%.

b) hipocromie = sub 32%

2.Determinarea volumului eritrocitar mediu (VEM) definește caracterul micro- normo- sau macrocitar al unei anemii. Se calculează astfel: VEM = $\frac{\text{Hematocrit (\%)} \times 10}{\text{nr. eritrocite (mil./mmc)}}$ (de ex. $\frac{46 \times 10}{5} =$ 92 $\mu^3$.

a) VEM normal (normocitoză) = 85 - 95 $\mu^3$;

b) sub 85 $\mu^3$ se consideră microcitoză;

c) peste 95 $\mu^3$ se consideră macrocitoză.

Cît privește hipercromia, această noțiune este inexactă, eritrocitul neputîndu-se încărca peste valoarea de 34%.

3.Pentru a defini caracterul regenerativ sau hiporegenerativ (aregenerativ) al unei anemii ne conducem după cifra absolută a reticulocitelor/mmc. In mod normal nr. reticulocitelor este în jur de 5o.ooo/mmc. In caz de anemie, măduva osoasă face efortul compensării anemiei respective. Pentru a afirma că o anemie este regenerativă, cifra reticulocitelor trebuie să fie egală sau peste 15o.ooo/mmc; sub această cifră, efortul măduvei

osoase este deficitar: se consideră că anemia este hipo- sau aregenerativă.

4.-Un alt examen fundamental şi foarte simplu într-o anemie este observarea morfologiei GR pe frotiul de sînge periferic, ceea ce dă indicaţii preţioase pentru diagnostic: anizocitoză (hematii inegale), poichilocitoză (hematii de forme variate: în picătură, în seceră, în coif, ovale, sferice, în semn de tras la ţintă etc), anizocromie, hipocromie, policromatofilie (indicînd o hematopoieză accelerată), prezenţa de hematii nucleate sau cu resturi de nucleu.

**Clasificare** (în funcţie de mecanism).

A. A n e m i i   c e n t r a l e (aregenerative) = prin defect de producere:

I. Aneritropoieză (insuficienţă cantitativă a eritropoiezei): tulburări în proliferarea şi diferenţierea celulei tulpină unipotenţiale:

1. Anemii aneritroblastice pure
   - eritroblastoftizia idiopatică;
   - eritroblastopenii secundare:
     a timom
     b medicamentoase
     c insuficienţă renală ac.
     d endocrine (hipotiroidie)

2. Anemii aregenerative din cadrul insuficienţei medulare globale (deficit în proliferarea şi diferenţierea celulei tulpină multipotenţiale). Dispariţia ţesutului medular prin:
   a invadare (leucemii, limfoame, mielom, metastaze);
   b aplazie medulară (idiopatică, virală, tbc, toxică, radiaţii ionizante);
   c fibroze medulare.

II. Diseritropoieză (insuficienţă calitativă a eritropoiezei): tulburări în proliferarea şi maturarea celulelor diferenţiate:

1. Deficit în sinteza ADN (anemii megaloblastice): Harrison p 1625
   a - deficit în vit. $B_{12}$ sau acid folic;
   b - deficite în metabolismul purinelor şi pirimidinelor.

2. Deficit în sinteza Hb (anemii hipocrome):
   a - deficit în sinteza hemului: deficit de fier; - 1621

b - deficit în utilizarea fierului: anemii sideroacrestice sau sideroblastice. -1623

3. Mecanisme multiple sau necunoscute:

a - anemia diseritropoietică congenitală;

b - pancitopenia cu măduvă osoasă celulară (bogată);

c - anemia din bolile cronice;

d - anemii prin deficiențe nutriționale.

B. A n e m i i p e r i f e r i c e (regenerative)= prin pierdere sau distrugere eritrocitară crescută:

I. Posthemoragice (hemoragii acute abundente): anemii prin pierdere globală.

II. Hemolitice (anemii prin distrucție globulară): - H 1641

1. de origine extracorpusculară (dobîndite):

a - toxice;

b - infecțioase și parazitare;

c - imunologice (medicamentoase, anemia hemolitică cu anticorpi la cald, sindroame hemolitice criopatice);

d - mecanice: hemoglobinuria de marș, anemia hemolitică microangiopatică, anemia cardiacilor cu proteză valvulară;

e - hipersplenism (sechestrație prin hiperreactivitatea SRH):

2. de origine corpusculară (constituționale):

a - defect congenital de membrană: - sferocitoza ereditară;
- eliptocitoza ereditară;
- acantocitoza ereditară;

b - defect congenital al enzimelor: - G-6-fosfat dehidrogenază;
- piruvat-kinază;
- alte enzime;
- methemoglobinuria și sulfhemoglobinuria;

c - defect congenital al globinei (anomalii ale Hb): H 1655
- defect al vitezei de sinteză a globinei: talasemia;
- hemoglobinopatii structurale substituționale (prin înlocuirea unui acid aminat): de ex. anemia cu celule în formă de seceră (sickle-cells);
- alte hemoglobinopatii.

3. Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (Marchiafava-Micheli): singura anemie hemolitică corpusculară dobîndită.

C. A n e m i i m i x t e: saturnism cronic, insuficiență renală cronică, cirozele alcoolice, malabsorbții digestive, neoplasme.

Inflamații cronice, infecții, insuficiențe endocrine

## A. ANEMII DE ORIGINE CENTRALA

(Anomalii în producţia medulo-osoasă).

Insuficienţa producerii de GR, care duce la o anemie de tip "aregenerativ", recunoaşte două mari mecanisme.

a) Absenţa (aplazia) sau hipoplazia ţesutului eritropoietic, izolată sau în cadrul unei insuficienţe medulare cantitative globale.

b) Dimpotrivă, ţesutul eritropoietic poate fi bogat, adesea hiperplazic, dar funcţional, calitativ, este defectuos; este vorba de o "diseritropoieză", care crează o insuficienţă calitativă a seriei eritrocitare.

### I. Anemii prin insuficienţă medulară cantitativă. Aneritropoeză

1. Aneritropoieza poate fi datorită unei tulburări în proliferarea şi diferenţierea celulei progenitoare eritropoietice, ducînd la aplazii eritroblastice pure:

a) cronice: congenitale (boala Blackfan-Diamond, apare în copilărie, regresează spontan în adolescenţă), idiopatice, secundare unui timom, unei insuficienţe tiroidiene; în sindroamele inflamatorii se întîlneşte o hipoplazie eritropoietică;

b) acute: idiopatice (virale?), medicamentoase (cloramfenicol, leukeran), insuficienţă renală acută.

Diagnosticul aplaziilor eritroblastice pure (care sînt rare) se face pe baza absenţei aproape totale a eritroblaştilor din măduva osoasă (biopsia este mult mai concludentă) şi, consecutiv, a reticulocitelor în sîngele periferic.

2. Aplazia sau hipoplazia eritroblastică poate fi datorită unui deficit în proliferarea şi diferenţierea celulelor tulpină multipotenţiale, aflîndu-se în cadrul unei insuficienţe medulare globale.

Acest tip de insuficienţă medulară poate corespunde:

- unei invadări medulare prin hemopatie malignă (leucemii, limfoame, mielom, metastaze carcinomatoase);
- unei aplazii propriuzise: idiopatice, toxice, prin iradiaţii ionizante, virală (hepatită), tbc diseminat a organelor hematopoietice, asociată cu un timom;
- unei fibroze medulare de diverse origini, între care şi osteomielofibroza.

## II. Anemii centrale prin diseritropoieză.

Anemiile centrale prin eritropoieză viciată,ineficace se datoresc unor tulburări în proliferarea şi maturarea celulelor diferenţiate,două grupe importante distingîndu-se în cadrul acestui mecanism: anemii prin deficit în sinteza de ADN (anemii megaloblastice) şi anemii prin deficit în sinteza de Hb cu două subgrupe: anemii prin lipsă de fier şi anemii prin deficit de utilizare a fierului (anemii refractare).

### 1. Anemiile megaloblastice.

Definiţie. Este vorba de anemii datorită unei carenţe în vitamină $B_{12}$ sau acid folic. Rezultă un defect în sinteza ADN, deci în multiplicarea celulară,în timp ce sinteza ARN, adică maturarea şi metabolismul citoplasmatic rămîn neafectate.

Acest dezechilibru ADN/ARN duce la o alterare a creşterii celulelor cu tulburări metabolice şi funcţionale în sîngele periferic şi măduva osoasă,fiind afectată în special seria eritroblastică. In felul acesta normoblastul (denumire generică pentru seria eritroblastică) se transformă în megaloblast: o celulă cu multiplicare încetinită,dar cu maturaţie neinhibată, fapt care are următoarele consecinţe:

- dimensiuni celulare superioare normalului ("megalo");
- diviziuni anormale cu
- displazie consecutivă;
- finalmente,fragilitatea şi moartea prematură a celulelor, fapt care duce la anemia megaloblastică.

Sinteza de ADN este deficitară pe toate seriile hemopoietice,astfel că gigantismul atinge şi seria granulocitară şi megacariocitară. Din acest motiv autorii anglosaxoni utilizează termenul de megaloblastic şi pentru precursorii seriei granulocitare şi megacariocitare, rezervînd termenul de megaloblast pentru seria roşie tînără, patologică.

Mecanismul exact al carenţei de vitamină $B_{12}$ la om nu se cunoaşte.Ar fi vorba de o lipsă a acestei vitamine la nivelul mitocondriilor.

Sindromul clinic şi hematologic de anemie megaloblastică.

a) Clinic, există trei ordine de manifestări:

-sindromul anemic: paloare de aspect particular, cerată,cu

infiltrarea edematoasă moderată a tegumentelor (mai ales în anemia Biermer), astenie şi adinamie (mai accentuate în anemia Biermer), sufluri anemice, tahicardie, dispnee, uneori insuficienţă cardiacă (în special în anemia Biermer);

-sindromul digestiv este mult mai sărac decît altădată: glosita Hunter, disfagie, greţuri, gastralgii (în anemia Biermer), diaree;

-sindromul neurologic (în carenţa de vitamină $B_{12}$): parestezii ale membrelor, crampe musculare la membrele inferioare, atingeri piramidale pînă la paraplegie spastică, tulburări psihice depresive sau delirante pînă la aşa numita "nebunie megaloblastică"; sindromul neurologic este actualmente mult mai discret.

Semne negative: absenţa splenomegaliei, adenomegaliilor şi a manifestărilor hemoragice.

b) Hematologic:

-GR scăzute (de obicei sub 2 mil/mmc în anemia Biermer);

-Hb proporţional mai puţin scăzută;

-VEM peste 100 $\mu^3$, CHEM peste 32%;

-reticulocite scăzute.

Deci: anemie macrocitară, normocromă, hiporegenerativă. Modificări morfologice accentuate ale GR (anizocitoză, anizocromie, poichilocitoză, megalocitoză, inele Cabot, corpi Jolly), expresii ale diseritropoiezei de origine centrală.

-Leucopenie cu granulocitopenie.

-Plachetopenie.

Tendinţă la gigantism celular şi pe aceste două serii cu granulocite hipersegmentate.

In măduva osoasă: megaloblastoză (aspect de "măduvă albastră" din cauza preponderenţei elementelor tinere, bazofile).

N.B.: Pentru a putea interpreta corect examenele hematologice trebuie să ne abţinem de la orice tratament, deoarece vit. $B_{12}$, acidul folic şi extractele de ficat modifică complet morfologia megaloblaştilor, diagnosticul ne mai putînd fi făcut.

Etiologie.

Se disting două mari grupe de anemii megaloblastice: prin carenţă de vit. $B_{12}$ şi prin carenţă de acid folic.

I. Sindromul de deficit în vit. $B_{12}$ cuprinde:

-anomalii neurologice (rare actualmente);

-scăderea concentrației serice a vit.$B_{12}$ (normal 150-1000 pg/ml);

-răspuns caracteristic la vit.$B_{12}$ ,constînd din transformarea normoblastică a megaloblaștilor și creșterea numărului de reticulocite prin reluarea eritropoiezei fiziologice.

Clasificarea sindroamelor de deficit în vit.$B_{12}$.

1. Tulburări de absorbție intestinală.

a) Lipsa factorului intrinsec: ANEMIA BIERMER.

b) Anemie pernicioasă juvenilă, foarte rară, datorită fie carenței în factor intrinsec, fie unei malabsorbții a vit.$B_{12}$ (sindromul Immerslund), fie unei anomalii congenitale în secreția de factor intrinsec.

c) Sindromul postgastrectomie, care apare la 5-6 ani după o gastrectomie totală și se datorește extirpării mucoasei secretante de factor intrinsec; de aici necesitatea tratamentului profilactic cu vit.$B_{12}$ la toți bolnavii gastrectomizați.

d) Distrugerea mucoasei gastrice în intoxicații cu corozive.

e) Carcinoame și adenoame gastrice (cu desființarea zonei secretante de factor intrinsec).

f) Tulburări intestinale: rezecții întinse de ileon, ileită regională, sprue, boală celiacă, malabsorbție pentru vit.$B_{12}$ în hipotiroidism sau indusă de droguri (PAS, neomicină, sulfamide antimicrobiene și antidiabetice).

In toate aceste carențe se administrează vit.$B_{12}$ parenteral.

2. Utilizare defectuoasă sau consum exagerat de vit.$B_{12}$ (competiție parazitară sau bacteriană cu gazda în consumul de vit.$B_{12}$).

a) Paraziți intestinali: botriocefal (simptomatologie similară anemiei Biermer).

b) Hiperconsum prin floră intestinală patologică în: anastomoze intestinale cu scurt circuit, stricturi ale intestinului subțire (sindrom de "ansă oarbă"-"blind loop"), stenoze, fistule intestinale, steatoree.

c) Sarcină (consum crescut, mai ales de acid folic).

d) Eritropoieza hiperactivă din cursul unor anemii de lungă durată poate duce la apariția de megaloblaști.

e) Hipertiroidia, hemopatiile maligne, limfoamele, carcinoamele (prostată) pot de asemenea produce megaloblastoze prin hiper-

consum de vit.$B_{12}$.

3.Anomalii de transport ale vit.$B_{12}$ recent izolate: absenţa constituţională de transcobalamină II.

4.Aport redus (deficit dietetic).

Anemiile megaloblastice prin carenţă alimentară sînt excepţionale,datorită faptului că vit.$B_{12}$ se găseşte în concentraţii mari în alimentele de origine animală.

Anemia pernicioasă Addison-Biermer.

Anemia Biermer,denumită altă dată pernicioasă,din cauza caracterului ei fatal,constituie prototipul anemiilor megaloblastice.

Patogenie.

Actualmente anemia Biermer este considerată o boală autoimună.Autoanticorpii sînt îndreptaţi împotriva factorului intrinsec secretat de glandele regiunii fundice a stomacului cît şi împotriva mucoasei gastrice.

Factorul intrinsec favorizează rezorbţia cobalaminei (vit. $B_{12}$) la nivelul ileonului.Fiind blocat de anticorpi,rezorbţia vit.$B_{12}$ nu mai are loc.Rezultă anemia megaloblastică,a cărei contracarare se va face prin administrare parenterală de vit. $B_{12}$.

Anemia Biermer se poate însoţi şi de alte boli autoimune, în primul rînd tiroidita Hashimoto.

Diagnostic.

a)Clinic: cele trei sindroame amintite anterior: anemie (impresionează culoarea galben cerată la un bolnav care nu este emaciat,ci dimpotrivă apare infiltrat); digestiv (discret actualmente,predominînd arsurile linguale şi uscăciunea gurii) şi neurologic (de asemeni discret actualmente).

N.B. Anemia Biermer poate debuta cu fenomene neurologice sau psihice care preced cu ani de zile modificările hematologice.

b)Hematologic: GR scăzute uneori chiar sub 1 mil/mmc (cazuri chiar cu 2-300.000/mmc),de obicei între 1-2 mil/mmc; Hb proporţional mai puţin scăzută,astfel că sînt crescute VEM (peste 100$\mu^3$) şi CHEM (peste 32%).Anemia este macrocitară, normocromă cu modificări morfologice ale GR (megalocite,anizocitoză,poichilocitoză) la care se adaogă leucopenie (cu granu-

locite gigante,multisegmentate) şi plachetopenie.

In măduva osoasă: megaloblastoză cu predominenţa elementelor tinere bazofile ("măduvă albastră").

c)Chimismul gastric pune în evidenţă o aclorhidrie histaminorefractară.

d)Dozajul seric al vit.$B_{12}$ constituie actualmente mijlocul cel mai utilizat în diagnosticul carenţei de vit.$B_{12}$.In anemia Biermer netratată vit.$B_{12}$ scade sub loo pg/ml.

e)Testul terapeutic. Răspunsul rapid şi complet la vit.$B_{12}$ constituie cel mai bun test diagnostic în cazurile neclare sau la care,datorită unui tratament intempestiv anterior cu vit. $B_{12}$ sau acid folic,megaloblaştii nu pot fi recunoscuţi, dar clinica şi chimismul gastric pledează pentru anemie Biermer.

Tratament.

1.Administrarea de vit.$B_{12}$ (cian sau hidroxicobalamina) pe cale parenterală,i.m.,loo mcg/zi pînă la normalizarea numărului de GR; apoi loo mcg x 2/săptămînă,timp de 4 săptămîni,după care se va continua cu loo mcg lunar,toată viaţa. In caz de atingere neurologică,în funcţie de gravitate se administrează iniţial looo mcg la 2-3 zile,apoi loo mcg de 1-2 ori/săptămînă,timp de 6-12 luni.

N.B. Tratamentul oral cu vit.$B_{12}$ (şi extracte hepatice) a fost abandonat, deoarece dau intoleranţă şi induc formare de anticorpi.De asemeni preparatele injectabile "retard".

2.Transfuzii cu masă eritrocitară se vor face numai la început (3-6 transfuzii) şi numai dacă Hb este sub 4-5 g%.

3.Tratamentul cu fier în faza a doua a terapiei,cînd datorită hematopoiezei accelerate,rezervele de fier din organism sînt epuizate şi se supraadaogă o carenţă marţială (Fe seric scăzut); se administrează Glubifer 3 dg/zi.

4.Dată fiind lipsa de aciditate gastrică se va face tratament substitutiv cu acid clorhidric: acidopeps p.o.,1-2 cp x 3/zi,în puţină apă,înaintea sau în timpul meselor.

5.In caz de decompensare cardiacă se vor da digitalice, diuretice,restricţie sodată, la care se adaogă vit.$B_{12}$.

Consecinţele tratamentului cu vit.$B_{12}$:

- "topirea megaloblaştilor" în 8-lo ore,cu transformarea lor în normoblaşti;
- "criza reticulocitară"(creşterea numărului de reticulo-

cite) după 4-5 zile (test de eficiență a tratamentului cu vit. $B_{12}$;

- dispariția anemiei după 4-5 săptămîni.

Erori în tratamentul anemiei Biermer:

- întreruperea vit. $B_{12}$ de către bolnav;
- administrarea intempestivă de vit. $B_{12}$ sau acid folic înainte de diagnosticul ferm; acidul folic maschează diagnosticul de anemie Biermer, permițînd agravarea afectării neurologice;
- administrarea inutilă de transfuzii;
- tratamentul cu vit. $B_{12}$ poate determina o scădere brutală a potasiului seric, uneori atît de gravă, încît duce la exitus dacă nu se administrează potasiu.

Prognosticul este bun dacă:

- tratamentul cu vit. $B_{12}$ este urmat timp indefinit;
- nu sînt modificări neurologice grave;
- nu se suprapune în evoluție un carcinom gastric.

In anemiile megaloblastice prin carență de vit. $B_{12}$, tratamentul cu ciano- sau hidroxicobalamină (vit. $B_{12}$) este pe de o parte etiologic, iar pe de altă parte substitutiv. Hidroxicobalamina se fixează mai bine pe țesuturi și se elimină mai lent, păstrînd mai mult timp o concentrație sanghină eficientă. Dozele mari de vit. $B_{12}$ nu sînt necesare, fiind suficiente doze de 100 mcg/zi pînă la regresarea anemiei și apoi continuarea cu 100 mcg lunar, dacă factorul etiologic persistă. Sînt unele anemii megaloblastice de origine carcinomatoasă care se ameliorează substanțial sub tratament cu vit. $B_{12}$, care nu este contraindicată, contrar unei păreri nefondate, în carcinoame.

II. Anemii prin carență de acid folic

Hematologic sînt similare carenței în vit. $B_{12}$.

Testele de carență în acid folic sînt: dozajul folaților serici și eritrocitari, iar în practica curentă, răspunsul terapeutic la acid folic 100-200 mcg/zi, p.o. sau i.m.

Clasificarea sindroamelor de deficit în acid folic.

1. Carență de aport:

a) regim inadecvat, deficitar în legume verzi, carne, pîine;

b) la sugari: alimentație lactată exclusivă și prelungită;

c) sarcină: apare la 0,5-2% dintre multipare; mortalitate fetală = 40%;

d)alcoolism (de obicei anemii macrocitare;uneori însă net megaloblastice);

e)boli cronice hepatice,mai ales ciroza alcoolică;conlucrează la anemie:dietă săracă,tulburări de absorbţie a folaţilor, perturbarea utilizării lor,depozitare hepatică deficitară.

Atenţie! Uneori carenţa de acid folic se însoţeşte de alte multiple carenţe nutriţionale (vitamine etc.),de unde necesitatea unui tratament vitaminic complex.

2.Tulburări de absorbţie (acidul folic se absoarbe în jejun): sprue tropicală (lipsa unei conjugaze intestinale?),boala celiacă (sprue nostras),sprue netropicală (enteropatia glutenică), în care diagnosticul se bazează pe :steatoreea,biopsia jejunală,determinarea carotenului seric,testul de excreţie a xilozei,răspunsul la dieta fără gluten; alte afecţiuni intestinale cronice: boala Crohn,Whipple,rezecţia întinsă de jejun,tbc, LS, LLC, sclerodermie,amiloidoză,boala lanţurilor grele alfa; ingestie de medicamente: anticonvulsivante,contraceptive, HIN, cicloserină,care inhibă enzima necesară absorbţiei intestinale.

3.Hiperconsum de folaţi:

a)sarcină: hiperconsum mai ales în trimestrul III + factori agravanţi: dietă săracă,sarcini multiple,feţi multipli,infecţii,lactaţie; de aici necesitatea tratamentului sistematic în sarcină cu acid folic (este frecventă asocierea dintre deficitul sever de acid folic şi unele complicaţii ale sarcinii: ruptură de placentă,avort spontan,sîngerări,patologie embrionară);

b)hematopoieză activă în anemii hemolitice,mai ales ereditare şi imunologice;răspund la doze ridicate de acid folic (25 mg/zi);

c)neoplazii: metastaze,leucemii,cancer gastric,prostatic; concură la provocarea anemiei: hiperconsum + dietă săracă,malabsorbţie,caşexie,disfuncţie hepatică (tumora ="capcană" de folaţi,vit.$B_{12}$,proteine etc.,dar pe de altă parte acidul folic agravează malignoamele?).

4.Activare blocată (defect de utilizare),care apare mai ales după tratament cu: antagonişti ai acidului folic (ametopterina = Methotrexat),Triamteren,Trimetoprim; determină necroze bucale,ulcer esofagian şi enterocolite, alopecie,sensibilitate crescută la infecţii,anemie megaloblastică şi panci-

1kg = 1000 mcg
1 = 10 mcg

topenie.

Tratamentul anemiilor megaloblastice foliprive este în primul rînd cauzal. Carența de acid folic se corectează administrîndu-l p.o. în doză de 1-2 mg/zi (1 cp = 5 mg). In cursul sarcinii se va da preventiv 1/2 cp/zi (2,5 mg). Transfuziile sînt necesare în cazuri foarte rare.

Anemii megaloblastice rezistente la vit.$B_{12}$ și acid folic.

Există bolnavi cu anemii megaloblastice la care în ser concentrația de vit.$B_{12}$ și acid folic este normală sau scăzută, dar în ultimul caz, deși ea poate fi corectată, totuși megaloblastoza rămîne neinfluențată. Acest lucru are loc după administrare de antimetaboliți, care se interferează cu sinteza de ADN: 6-MP (Purinethol), Tioguanina, Azatioprina, Citozinarabinoda, Hidroxiureea; de asemenea Adriamicina și Daunomicina.

Există de asemeni cazuri cu erori înnăscute în metabolismul folaților.

In sfîrșit, există anemii megaloblastice care nu răspund la vit.$B_{12}$ sau acid folic, dar răspund la piridoxină (în unele hepatopatii grave) sau la tiamină (excepțional).

Trebuie de amintit de asemeni că există anemii megaloblastice refractare, reprezentînd stări preleucemice.

Anemiile macrocitare.

Sînt acele anemii în care diametrul mediu al GR este crescut, la fel CHEM, dar megaloblaștii în măduva osoasă și megalocitele în sîngele periferic sînt absente. Pot apare în primul rînd în afecțiuni hepatice (ciroză, hemocromatoză); pancreatopatii cronice de lungă durată; nefropatii de lungă durată (independent de gradul azotemiei): glomerulonefrită cronică, nefrită interstițială, scleroză renală, displazii renale; în unele anemii aplastice, mai ales de origine toxică; intoxicații cu benzol, As., Au; iradiere Roentgen sau Radiu; unele infecții cronice; unele anemii hemolitice.

2) Anemiile feriprive

Sînt foarte frecvente și de obicei ușor de diagnosticat. Este vorba de anemii microcitare (VEM sub 80 $\mu^3$), hipocrome (CHEM sub 30%), caracteristici care îndrumă imediat diagnosticul către originea sideropenică, acest tip de anemie fiind de

cele mai multe ori consecutiv carenţei marţiale.

Diagnostic pozitiv.

a)Clinic: - semne de anemie: paloare de tip particular, albicioasă cu tentă uşor verzuie,dînd un aspect translucid lobului urechii; astenie,tahicardie şi polipnee la eforturi medii sau minime,sau chiar în repaos,sufluri sistolice,cefalee, ameţeli;

- semne de carenţă în fier: fatigabilitate,pierderea puterii de concentrare; alterări ale fanerelor: unghii friabile, plate,escavate sub formă de frunze moarte (coilonichie),părul friabil; alterări ale mucoaselor: ragade la comisurile buzelor, disfagie şi stomatită (rare actualmente),glosită (limbă roşie, dureroasă,cu atrofie papilară),gastrită atrofică (se poate vindeca sub tratament marţial); uneori tendinţă la tromboze venoase şi existenţa unui sindrom de hipertensiune intracraniană, regresibilă sub tratament cu fier.

Splina poate fi uşor mărită. Pot apare edeme moderate la membrele inferioare.

b)Biologic: - hematologic se constată GR uşor sau moderat scăzute; în schimb Hb este proporţional net mai scăzută,de obicei între 1o-5 g%; hematocritul scăzut,astfel că VEM este sub 8o $\mu^3$,iar CHEM între 22-3o%; morfologic hematiile apar decolorate,cu conturul uneori numai vizibil (anulocite),anizocitoză foarte marcată cu predominenţa microcitelor,poichilocitoză; reticulocitele sînt normale,uşor crescute sau,mai rar,scăzute. Leucograma de obicei normală. Plachetele pot fi moderat crescute (în caz de etiologie hemoragică cronică),în mod obişnuit normale,rar scăzute.

Mielograma arată o moderată hiperplazie eritroblastică; sideroblaştii (eritroblaşti conţinînd fier,detectabil prin reacţia Perls) sînt scăzuţi,uneori pînă la zero (normal 2o-4o% din numărul total de sideroblaşti medulari).

- Carenţa în fier: fierul seric este scăzut sub 5o mcg/1oo ml sînge,uneori chiar sub 2o mcg; capacitatea totală de fixare a siderofilinei este crescută peste 35o mcg/1oo ml ser (normal 3oo mcg%); sideroblaştii medulari mult scăzuţi (sub 1o%).

Diagnosticul etiologic al anemiilor feriprive la adult.

a)Hemoragiile repetate, pe o lungă durată de timp,consti-

tuiesc cauza aproape exclusivă a anemiilor feriprive.Aceste etiologii,care nu sînt totdeauna evidente,trebuiesc căutate printr-o anchetă minuţioasă,bolnavii nedeclarînd,de pildă,decît cu greu o sîngerare hemoroidală.

- Sîngerări digestive: ulcer gastric sau duodenal; ulcerul peptic la gastrectomizaţi; carcinomul gastric,mai rar tumorile benigne; varicele esofagiene în hipertensiunea portală; hernia hiatală (cauză deseori ignorată); unele medicamente (aspirina, anticoagulantele) pot da sîngerări mici,cronice; cancerul de colon şi rect, mai rar polipoza; rectocolita hemoragică; parazitoze intestinale (ankilostomiaza); tumori ale intestinului subţire; hemoroizii.

- La femei: menoragiile,zise funcţionale,sînt cauza cea mai frecventă; sarcinile repetate (pierderi de sînge + hiperconsum de Fe); apoi fibromul uterin,contraceptivele intrauterine,mai rar neoplasmul.

- Alte cauze: epistaxis cronic,frecvent; uneori boala Rendu-Osler; hematurie cronică; donări repetate de sînge; hemoptizii mici repetate;hemosideroză pulmonară; hemodialize cronice (sustrageri de fier); anemii hemolitice cu hemoglobinurie şi hemosiderinurie; pierderi de sînge în marile sindroame hemoragice (hemofilie,plachetopenie); la unele femei tinere,nevrotice pot exista sîngerări voluntare,clandestine (se vor căuta semnele de înţepătură).

Cînd o sîngerare cronică nu este evidentă, ne vom gîndi întotdeauna la o sîngerare digestivă ocultă şi se vor face investigaţii în acest scop: examene radiologice,fibroscopie,angiografie,aortografie selectivă,metode izotopice şi, finalmente,laparotomie exploratorie.

b)Anemia feriprivă esenţială a fetelor tinere,aşa numita cloroză a tinerelor fete,frecventă în Evul Mediu datorită regimului intenţionat carenţat în verdeţuri,coincizînd cu apariţia perioadelor catameniale, actualmente se observă rare ori. Denumirea de cloroză se datoreşte palorii uşor varzui a feţei. Administrarea de fier vindecă rapid anemia.

c)Anemia feriprivă (sau cloranemia) esenţială a femeilor adulte sau anemia Hayem-Faber nu este prea rară şi se datoreşte unei aclorhidrii gastrice, a cărei corectare substitutivă,odată cu tratamentul marţial,duce la regresarea anemiei.Se vor căuta

însă şi sîngerări mici, cronice, necunoscute, parazitoză intestinală concomitentă, carenţe alimentare.

d) In caz de sarcini multiple, intervenind la scurt interval, poate apare o anemie feriprivă, mai ales în cursul trimestrului III. De aici necesitatea tratamentului sistematic cu fier în această perioadă.

Diagnosticul diferenţial este relativ simplu.

a) Confuzia cu anemiile microcitare prin defect de sinteză a Hb, din cadrul hemoglobinopatiilor (de ex. talasemia) precum şi cu anemiile sideroblastice este uşor de evitat, în aceste anemii Fe seric fiind normal sau crescut.

b) Anemia feriprivă se poate asocia unei anemii megaloblastice sau unei anemii hemolitice. Dozarea Fe seric şi examenul hematologic tranşează diagnosticul.

c) Diagnosticul diferenţial cel mai important trebuie făcut cu anemia feriprivă "inflamatorie" (vezi mai departe).

Tratamentul anemiilor feriprive.

Tratamentul are dublu scop: remedierea factorului etiologic (gest indispensabil, altfel carenţa marţială va persista indefinit) şi tratamentul marţial, care se efectuează pe cale orală. Actualmente se utilizează aproape exclusiv sărurile feroase (sulfat, gluconat, fumarat, aspartat) deoarece reprezintă forma rezorbabilă la nivel digestiv a Fe. Produsul românesc Glubifer (glutamat feros), cp. a 1oo mg, se administrează în doză zilnică optimă de 2oo mg. Ca tratament de atac, primele 2-3 săptămîni se vor da 1oo mg x 3/zi, apoi 2oo mg/zi.

In formele cu anemie medie revenirea la normal a constantelor eritrocitare se obţine în 2-3 luni. De notat că rezervele de fier din organism se refac foarte lent, astfel că dese ori este necesar să se urmărească tratamentul 6 luni - 1 an. Dacă din anumite motive sîngerarea nu a putut fi înlăturată, feroterapia se va menţine indefinit.

De obicei toleranţa administrării orale este foarte bună. Rar pot apare greţuri, dureri epigastrice, diaree sau constipaţie.

Tratamentul pe cale parenterală are indicaţii foarte restrînse: intoleranţă digestivă absolută, defect de absorbţie de Fe, afecţiune digestivă care contraindică administrarea orală (rectocolita hemoragică). Exemplu de preparat injectabil:

Ferrum Hausmann (hidroxid de Fe polimaltozat) pentru administrare i.m.,fiole a 2 ml,conţinînd loo mg Fe.Doza zilnică la adult este de loo mg (1 fiolă).

Transfuziile sanghine nu sînt necesare decît dacă Hb este sub 4 g% (fapt excepţional), sau dacă este necesară o intervenţie chirurgicală.

Anemia feriprivă "inflamatorie".

Numită şi anemie hiposideremică cu sideroză reticulohistiocitară, anemia "inflamatorie" este foarte frecventă şi se întîlneşte în infecţii cronice şi afecţiuni,fie inflamatorii (RAA, tbc,supuraţii pulmonare sau bronşice,endocardite bacteriene,septicemii,bruceloză,poliartrită reumatoidă,colagenoze), fie maligne (boala Hodgkin,sarcoame,carcinoame febrile),fie în boli degenerative.

Cauza exactă nu se cunoaşte. Ar fi vorba de o utilizare defectuoasă a Fe pentru sinteza Hb,datorită la trei anomalii:

- o tulburare a metabolismului Fe,care rămîne blocat în SRH (în macrofage pentru detoxifiere?);
- o scădere a duratei de viaţă a GR prin sechestrare prematură şi distrugerea eritrocitelor de către un SRH hiperplazic (macrofage);
- un defect de compensare a producţiei meduloosoase.

Diagnosticul se bazează pe: Fe seric sub 5o mcg/loo ml ser;VEM normal; scăderea capacităţii totale de fixare a siderofilinei (transferinei) sub 3oo mcg/loo ml ser,invers ca în carenţa de Fe unde CTFS este crescută; reacţia Perls pe frotiurile meduloosoase arată scăderea sideroblaştilor şi depozite de Fe în citoplasma macrofagelor; anemia este moderată (Hb 9-lo g/loo ml sînge),de tip microcitar hipocrom,existînd o bună corelaţie între gravitatea anemiei şi gravitatea bolii cauzale şi a sindromului inflamator biologic; prezenţa uneia din afecţiunile enumerate mai sus însoţită de un sindrom biologic inflamator (VSH crescut,creşterea fibrinogenului,a haptoglobinei, a alfa$_2$ şi gamaglobulinelor).

Diagnostic diferenţial: vezi tabelul alăturat (XV).

Tratament: se va trata afecţiunea cauzală.Tratamentul marţial este ilogic.

N.B. Evoluţia anemiei inflamatorii sub tratament (radioterapie,citostatice) reflectă efectul favorabil sau defavora-

·bil al terapiei respective.

Diagnosticul anemiilor inflamatorii. Tabel XV

| Afecţiunea | VEM | Fe seric | Siderofilină | Sideroblaşti în m.o. | Fe în macrofage | Feritină serică |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Anemie inflamatorie | N sau ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↑ | ↑ |
| Carenţă marţială | ↓ | ↓ | ↑ | ↓ | ↓ | ↓ |
| Inflamaţie + carenţă marţială | ↓ | ↓ | N | ↓ | ↓ | ↓ |
| Insuficienţă medulară | N sau ↑ | N sau ↑ | N | N sau ↑ | ↑ | N sau ↑ |

## Anemiile refractare.

**Definiţie.** Anemiile refractare (AR) sînt insuficienţe cronice ale eritropoiezei (deci anemii de origine centrală, aregenerativă), a căror natură nu este cunoscută. Aceste anemii traduc o atingere a celulei tulpină hematopoietice pluripotente. Apar de obicei după 5o de ani şi uneori sfîrşesc prin transformare în leucemii acute mieloblastice, după luni sau ani de evoluţie, constituind astfel forma cea mai frecventă de stare preleucemică.

**Fiziopatologic**, este vorba de o eritropoieză ineficace, exprimată prin contrastul între o mare bogăţie de eritroblaşti pe frotiurile de m.o. şi o reticulocitopenie în sîngele periferic. Hematiile derivate din eritroblaştii patologici sînt ele însele malformate, astfel că se distrug uşor, avînd o durată de viaţă prescurtată. Anemia se poate asocia cu leucopenie şi/sau plachetopenie. Este vorba deci de o insuficienţă medulară cu măduvă bogată, implicînd o diseritropoieză (deficite enzimatice, eritroblaşti multinucleaţi), însoţită eventual de disgranulocitopoieză (deficite enzimatice, polinucleare agranulare) şi/sau displachetopoieză (plachete gigante, deficit de agregabilitate).

**Etiologie.** AR sînt de obicei idiopatice. Pot fi favorizate de expunerea la raze ionizante, vapori de benzen şi mai ales de consumul unor medicamente imunodepresoare: clorambucil, alkeran,

ciclofosfamidă.

Clasificarea anemiilor refractare.

Există mai multe subgrupe de anemii refractare, între care două sînt importante: a) anemia refractară sideroblastică sau sideroacrestică (sideroacrestic = tulburare în utilizarea Fe pentru sinteza Hb) şi b) anemia refractară cu mieloblastoză parţială. c) Eritroleucemia este clasificată de unii autori tot în cadrul AR.

a) Anemia sideroblastică (sideroacrestică) idiopatică.

Se caracterizează prin hiperplazie eritroblastică medulară şi acumulare de Fe neheminic în mitocondriile eritroblaştilor, formînd granulaţii perinucleare (reacţia Perls).

Clinic: anemie fără alte tulburări.

Hematologic: 1)-anemia este macrocitară (VEM peste 100 $\mu^3$), normocromă sau hipocromă (CHEM 30-34%). Pe frotiu se observă două populaţii de GR: hipocromă şi normocromă;

2)- reticulocitele diminuate sau normale;

3)-Fe seric normal sau crescut;

4)-leucocitele normale sau scăzute cu neutropenie (1/3 din cazuri);

5)-plachetopenie în 1/5 din cazuri.

In măduva osoasă se remarcă:

-bogăţie frapantă în eritroblaşti (50-80% din elementele medulare); domină eritroblaştii bazofili, dintre care unii sînt megaloblaşti;

-unii eritroblaşti acidofili au citoplasma vacuolizată şi cu granulaţii bazofile;

-fapt foarte caracteristic este că numărul sideroblaştilor (eritroblaşti conţinînd Fe sub formă de granule roşietice la coloraţia Perls) este crescut pînă la 100% (normal 20-40%), iar în 50-95% granulele de Fe sînt aşezate perinuclear în coroană.

De remarcat că în 1/3 din cazuri se adaogă şi o carenţă de acid folic (explicînd apariţia de elemente megaloblastice).

Evoluţie şi tratament.

Boala este cronică şi incurabilă, prognosticul fiind semnat de gradul anemiei: cînd Hb este peste 8 g%, supravieţuirea fără transfuzii poate fi de 20 de ani; cînd Hb este scăzută şi sînt necesare transfuzii repetate, apare pericolul de hemocromatoză şi hepatită virală. Transfuziile trebuiesc făcute cu

sînge fenotipat cît mai complet posibil, pentru a limita pericolele izoimunizării.

Ameliorări moderate se pot obține prin administrare de acid folic (5 mg/zi, timp de 15 zile pe lună) și vit. $B_6$ (2oo mg/zi, timp de 3 luni).

Bolnavii pot sfîrși prin leucemie granulocitară acută, mai rar cronică (5-2o% din cazuri).

Clasificarea anemiilor sideroblastice sau sideroacrestice.

Se descriu actualmente trei forme de anemii sideroblastice: - genetică, legată de sex (apare la bărbați);

- primitivă la adult (forma descrisă anterior);
- secundară în: saturnism, intoxicație cu oxid de carbon, medicații antipiridoxină (HIN, cicloserină), talasemie. Tratamentul în anemia sideroblastică secundară este cauzal. Ameliorări se pot obține cu acid folic sau cu doze mari de vit. $B_6$ în funcție de carența în cauză.

b) Anemia refractară cu mieloblastoză parțială.

Este la fel de frecventă ca și anemia refractară sideroblastică. In 8o% din cazuri apare după 5o de ani.

Clinic: nimic caracteristic, ca și în anemia sideroblastică. Absența spleno-hepato-adenomegaliilor. In schimb, apar perioade febrile inexplicate și complicații infecțioase.

Hematologic: anemie normocromă, normo sau macrocitară hiporegenerativă. Uneori aspect de anemie hemolitică corpusculară dobîndită. Fe seric este normal sau crescut. Se poate adăoga leuco- și plachetopenie.

Atrage atenția: - în sîngele periferic 5-2o% sau mai mult elemente tinere din seria granulocitară și eritroblaști;

- în mielogramă: proporție normală de eritroblaști cu un exces de elemente tinere din seria granulocitară: mieloblaști și promielocite. Și aici eritroblaștii sînt sideroblaști "în coroană".

Evoluție.

Este vorba de o stare preleucemică, 5o% din bolnavi evoluînd către leucemie acută mieloblastică; 1/3 din bolnavi supraviețuiesc peste 2 ani și unii pînă la 8 ani, infecția fiind cauza sfîrșitului la ultimile două grupe datorită calității funcționale defectuoase a granulocitelor care-și pierd puterea

bactericidă. Alte ori evoluţia se face către o leucemie cronică;fie granulocitară,fie mielomonocitară.

Tratament.

Pînă la ora actuală unicul tratament este reprezentat de transfuzii,în scopul corectării anemiei.Aplicarea unui tratament de leucemie acută mieloblastică este periculos,deoarece aplazia indusă terapeutic este de obicei ireversibilă. Se vor trata energic complicaţiile infecţioase.

## B. ANEMII DE ORIGINE PERIFERICA

Precum s-a mai menţionat,anemiile de origine periferică cuprind două mari grupe: anemii prin hemoragie acută şi anemii prin hiperhemoliză. Aceste anemii sînt regenerative,adică se caracterizează printr-o hiperreticulocitoză,deoarece măduva osoasă fiind normală reacţionează printr-o hiperplazie eritroblastică, cu rol de a compensa pierderile eritrocitare prin sîngerări masive sau prin hiperdistrugere (hemoliză).

### I. Anemiile hemoragice acute.

Hemoragiile abundente,externe,intracavitare sau interstiţiale,care se produc într-un interval scurt de timp,determină o anemie normocromă regenerativă. Dacă teoretic anemia posthemoragică se caracterizează hematologic prin: reticulocitoză,eritroblastoză meduloosoasă şi absenţa hemolizei, în practică trebuie să fie cunoscute următoarele fapte:

a) - hiperreticulocitoza compensatorie apare de abia după 3-7 zile,uneori chiar 1o-12 zile,dacă bolnavul prezenta deja o anemie feriprivă prin hemoragii cronice necunoscute;

b) - de abia după 3-5 zile se poate aprecia corect cantitatea de sînge pierdută,deoarece în primele ore numărul de GR şi cifrele Hb sau hematocritului sînt infidele,pierderile de globule şi plasmă fiind paralele;

c) - în orele următoare pierderea masei sanghine este compensată prin afluxul lichidului extracelular spre vase,de unde o hemodiluţie care va sugera -invers- o anemie mai gravă decît este în realitate.

De aici rezultă că aprecierea intensităţii unei anemii hemoragice se face în primul rînd după tabloul clinic, care depinde de masivitatea hemoragiei,viteza ei,vîrsta şi starea fiziologică a subiectului (Hillman):

- în caz de pierdere sub o,5 l. sînge, bolnavul poate fi asimptomatic; rar apar sincope vagale;
- la o pierdere de 1 l. există tahicardie moderată, de efort, ușoară hipotensiune în ortostatism;
- la o pierdere de 1,5 l. se produce colabarea venelor gîtului, tahicardia este semnificativă la efort, apare hipotensiune ortostatică marcată; în repaos TA și pulsul pot fi încă normale;
- la o pierdere de 2 l., netă scădere a TA, a presiunii venoase centrale și a minut-volumului inimii în repaos; pulsul este mic și rapid, pielea rece și umedă, sete, nevoie de aer, agitație motorie, lipotimie;
- la o pierdere peste 2,5 l., șoc sever cu pierderea conștienței, eventual exitus.

In concluzie: hipotensiunea progresivă, accelerarea și deprimarea pulsului, de asemenea progresivă, asociate cu sete, transpirații, senzație de slăbiciune, tendință la lipotimie în ortostatism sînt de obicei simptomele majore în prezența cărora trebuie căutată o hemoragie internă și anume: la femeie în primul rînd ne vom gîndi la o sarcină tubară ruptă, iar la bărbat la un ulcer gastro-duodenal sîngerînd.

Hematologic, în primele ore se constată: o scădere relativă a GR și Hb, dar mai importantă a hematocritului; un număr normal sau crescut de GA (leucocitoza posthemoragică); hiperplachetoză.

Tratamentul este etiologic și substitutiv de urgență: transfuzii repetate, care în același timp au și rol hemostatic. Este necesar ca transfuziile să fie masive la primele semne de tulburări ale vederii și ale SNC, deoarece se poate ajunge pînă la orbire și encefalomalacie, mai ales în putamen și pallidum. De știut că persistența unei tahicardii este semnul cel mai sigur de continuarea unei hemoragii. Transfuziile pot fi sistate cînd pulsul tinde să se normalizeze.

Coexistența semnelor de colaps vascular face necesară, pentru umplerea vaselor, administrarea concomitent cu transfuziile de expanzori plasmatici (Macrodex, Rheomacrodex, Haemaccel, Neo-Plasmagel).

Deseori, după 2-3 zile, poate apare o hiperazotemie posthemoragică (pînă la 1 g‰); se datorește unei sîngerări minore

renale consecutivă şocului vascular; nu necesită tratament.

De ştiut de asemeni că bilirubina neconjugată poate fi moderat crescută (1o-15 mg/l.).

## II. Anemiile hemolitice (AH).

Anemiile prin hiperhemoliză se datoresc unor factori multipli care duc la moartea prematură a GR, fie că aceşti factori sînt intrinseci eritrocitelor (deficite structurale), fie că distrugerea GR se datoreşte unei agresiuni extrinseci asupra hematiilor.

Sindromul de anemie hemolitică comportă 2 ordine de semne: semne de hiperdistrugere globulară şi semne de regenerare compensatorie.

a) Semne de hiperdistrugere globulară:

- anemie: paloare + icter conjunctival discret ("bolnavii sînt mai mult anemici decît icterici");
- bilirubina liberă (indirectă, neconjugată) este crescută, dar nu apare decît dacă hemoliza este de 3 ori superioară normalului;
- scăderea haptoglobinei plasmatice, semn excelent de hemoliză, distrugerea sa datorîndu-se eliberării crescute de Hb în plasmă pe care o elimină consumîndu-se;
- uneori Fe seric este crescut.

b) Semne de regenerare compensatorie (hiperactivitate eritropoietică): - hiperplazie eritroblastică medulooasoasă (eritroblaşti "în cuiburi");
- creşterea reticulocitelor (este vorba de o anemie prin excelenţă regenerativă, adesea reticulocitele sînt peste 5oo.ooo pe mmc).

Diagnosticul pozitiv este relativ simplu, pe baza asocierii între o anemie franc regenerativă cu reticulocitoză foarte ridicată, normocromă, normocitară sau macrocitară şi creşterea semnificativă a bilirubinei neconjugate.

Diagnosticul diferenţial se face cu:

1. Icterele obstructive (vezi capitolul), care comportă creşterea bilirubinei conjugate şi un sindrom de colemie totală (bilirubină, săruri biliare, colesterol).

2. Icterul de origine hepato-celulară (hepatită virală în primul rînd). Predomină bilirubinemia conjugată şi teste de ci-

toliză (TGP,TGO,OCT) intens pozitive.

3.Creşterea bilirubinei indirecte de origine hepatică (mai ales sindromul Gilbert): nu comportă anemie nici reticulocitoză,iar haptoglobina este normală.

4.Hemolizele intramedulare: asocierea între anemie şi creşterea bilirubinei indirecte,dar cu reticulocitoză normală sau scăzută (pentru că hemoliza are loc în măduva osoasă şi nu la periferie).Este vorba de o hemoliză intramedulară a eritroblaştilor, aşa cum se întîmplă în anemia Biermer,anemia sideroblastică.

Clasificarea anemiilor hemolitice.

Aşa cum rezultă din tabel(p.276)există două mari grupe de anemii hemolitice:

- de origine extracorpusculară, în care factorul destructiv,hemolitic se află în ser (agresiuni imunologice,toxice,infecţioase,parazitare etc); toate aceste anemii hemolitice sînt dobîndite;

- de origine intracorpusculară în care factorul care duce la hemoliză se găseşte în structura deficitară,aproape întotdeauna genetică, a hematiei (exceptînd hemoglobinuria paroxistică nocturnă).

1. Anemii hemolitice extracorpusculare.

Sînt anemii hemolitice dobîndite şi în cadrul lor se disting două grupe: imunologice şi neimunologice.

a) AH imunologice.

Sînt cele mai frecvente AH dobîndite. Diagnosticul se pune pe un semn esenţial:pozitivitatea testului Coombs direct. Există 3 tipuri de AH imunologice:

- AH izoimune (izoanticorpi): se întîlnesc în accidentele transfuzionale sau anti Rh (boala hemolitică a noului născut prin transmitere de anticorpi materni);

- AH imunoalergice: globulul roşu este victima unei reacţii între un anticorp şi un medicament complex fixat pe eritrocit ("innocent bystander").Alergenul principal în acest caz este penicilina,dar şi alte medicamente pot interveni: cefalotonina, rifampicina,HIN,amidopirina,fenacetina,chinina,chinidina,PAS, sulfamide,insulina,tolbutamida,citostatice etc.;

- AH autoimune: sînt cele mai frecvente.Diagnosticul se bazează pe pozitivitatea testului Coombs direct şi evidenţierea

pe hematii sau în ser a unui anticorp dirijat împotriva unui antigen normal al GR prezent la bolnav. AH autoimune pot fi idiopatice şi izolate, de cele mai multe ori, sau secundare ori asociate.

AH autoimune secundare se întîlnesc în cadrul unor infecţii virale (pneumopatii cu micoplasmă, mononucleoza infecţioasă, hepatită), intoxicaţii medicamentoase (alfa-metil-dopa, L-dopa), tumori de ovar.

Afecţiunile asociate cu AH autoimune sînt: unele hemopatii maligne (LLC, limfoame maligne, boala Waldenström), boli autoimune (colagenoze), apoi ciroze hepatice, deficite imunitare primitive etc.

AH idiopatice sau asociate cu o boală autoimună sau hemopatie malignă pot fi de două tipuri, în funcţie de anticorpii decelaţi: cu aglutinine la rece (Ig M) şi cu anticorpi IgG.

Clinic, AH imunologice se manifestă prin hemoliză intravasculară cu debut brutal şi deseori rapid.

Diagnosticul se pune pe: eventuala anamneză alergică sau contextul patologic (LED, limfoame maligne, viroză etc), testul Coombs direct pozitiv, tabloul biologic de AH.

Tratamentul AH autoimune.

1. Boala cronică a aglutininelor reci: evitarea expunerii la rece, eventual cloraminofen.

2. In rest, AH imunologice comportă:

- corticoterapie în doze mari, 1-2 mg/kg/24 ore, menţinute pînă la normalizarea numărului de GR;
- transfuzii cu hematii spălate cînd hematocritul scade sub 10% şi GR sub 1,5 mil./mmc;
- splenectomie de urgenţă în caz de eşec al corticoterapiei;
- tratamentul etiologic sau al maladiei asociate (ablaţia unui chist de ovar, înlăturarea unei medicaţii alergizante, etc).

b.) Anemii hemolitice neimunologice

Realizează cel mai grav tablou al hemolizei acute.

Forme etiologice:

1) - Hemoliza bacteriană, determinată în special de septicemia cu Clostridium perfringens, de obicei după manevre abortive. Hemoliza este gravă, însoţită de febră, colaps, cianoză. Diagnosticul se bazează pe hemoculturile pozitive şi circumstanţele de apa-

riţie.Mai rar,o hemoliză acută poate surveni în cursul septicemiei cu stafilococ,streptococ,pneumococ.

Tratament: tratamentul intensiv al infecţiei,tratamentul anuriei,şocului şi al eventualului sindrom de CIVD.

2) - Hemoliza parazitară: paludism endemic; febra bilioasă hemoglobinurică,provocată de administrarea de chinină ca tratament antipaludic.

3) - Hemoliza toxică determinată de produşi chimici,care acţionează fie prin liza membranei eritrocitare,fie producînd tulburări metabolice.Pot interveni: medicamente (fenilhidrazina,fenacetina,sulfamide,sulfone),produse toxice (anhidrida arsenioasă,dar mai ales hidrogenul sulfurat),arsuri,degerături, ciuperci veninoase,veninuri de şarpe. In aceste anemii hemolitice se va căuta prezenţa corpilor Heinz şi a schizocitelor (hematii fragmentate).

4) - Hemolize însoţite de purpură trombocitopenică: sindromul Moskowitz (purpura trombocitopenică trombohemolitică sau microangiopatia trombotică trombocitopenică),întîlnit rar la adulţi,grav,caracterizat prin hemoliză acută,sindrom neurologic cu crize comiţiale şi tulburări psihice,insuficienţă renală cu anurie,purpură trombocitopenică,tromboze extinse ale microcirculaţiei,evocînd un sindrom de CIVD.Tratament:splenectomia în primă urgenţă,corticoterapie masivă,la care se pot adăoga heparina şi dextran 7o ,care ar da unele rezultate,mai ales cînd sînt asociate; ciroza hepatică (de obicei cu splenomegalie),asociată cu etilism sau pancreatită (sindromul Zieve); hemoliza mecanică produsă consecutiv fragmentării eritrocitelor,datorită lovirii de unele obstacole situate la nivelul cordului şi vaselor (circulaţie extracorporeală,proteze intracardiace,transplanturi renale etc.);prezenţa schizocitelor pe frotiul sanghin este criteriul diagnostic capital; în cursul unor neoplasme se poate observa o hemoliză intravasculară cu reticulocitoză crescută şi trombocitopenie,în primul rînd în cursul cancerelor mucipare,mai ales cînd acestea se asociază cu metastaze osoase.Asemenea cazuri evoluează frecvent către CIVD.

Aceste hemolize intra-sau extravasculare însoţite de trombocitopenie au drept caracter comun deformări şi fragmentări foarte marcate ale hematiilor,aşa numitele schizocite ("hema-

tii în coif").

5) - Hemolize cu anemii de gravitate variabilă sînt frecvente în majoritatea afecţiunilor severe şi/sau prelungite: ciroză hepatică, splenopatii cu hipersplenism, afecţiuni inflamatorii (RAA, poliartrită reumatoidă), boli de colagen, carcinoame (în absenţa metastazelor).

Tratamentul hemolizelor neimunologice (exceptînd sindromul Moskowitz) este cauzal şi substitutiv (transfuzii).

+p32D. Hemoglobinuria de mar.

2. Anemii hemolitice corpusculare.

Toate aceste anemii sînt constituţionale, exceptînd hemoglobinuria paroxistică nocturnă.

Deficienţa structurală a hematiei, care o face uşor destructibilă, poate aparţine:

- membranei GR: sferocitoza ereditară;
- enzimelor GR: enzimopatii;
- anomaliilor moleculei de Hb: hemoglobinopatii

a) AH prin anomalii ale membranei eritrocitare: boala Minkowski-Chauffard sau sferocitoza ereditară.

Se datorează foarte probabil unei anomalii în pompa de Na cu hiperhidratare consecutivă a hematiilor, astfel că acestea devin microsferocitare, condiţie care le face fragile, uşor agresabile.

Diagnosticul se bazează pe:

- anemie cu context familial (cazuri similare în AHC);
- hematiile au aspect microsferocitar (pe frotiu);
- rezistenţa osmotică a GR este scăzută;
- autohemoliză a GR "in vitro" (în 48 de ore), corijabilă prin glucoză;
- splenomegalie.

Evoluţia este cronică: anemie de grade variabile pe fondul căreia survin crize acute aneritroblastice (prin siderarea seriei eritroblastice).

Tratament: nici o medicaţie nu este eficientă; transfuzii compensatorii în perioadele acute; unic tratament: splenectomia (efect constant, deoarece în splină are loc sechestrarea exclusivă a GR).

b) AH prin anomalie a enzimelor:

- anemii hemolitice prin deficitul unei enzime a căii prin-

cipale a glicolizei, în care hemoliza este cronică;

- anemii hemolitice prin deficitul unei enzime a şuntului pentozelor sau a unei enzime a glutationului, în care hemoliza este de ooicei declanşată prin agresiuni exterioare, în mod esenţial oxidante.

In afară de deficitul în glucoză-6-fosfat-dehidrogenază (G6PD) şi în piruvatkinază, este vorba de anomalii foarte rare. In toate cazurile diagnosticul se pune prin dozări enzimatice.

Deficitul în G6PD.

Hemoliza este declanşată de diverse circumstanţe (în primul rînd de substanţe oxidante): antimalarice (chinină, mepacrin etc), sulfamide şi sulfone, agenţi bacteriostatici (furazolidonă, nitrofurantoin, cloramfenicol, PAS), analgezice (fenacetină, antipirină, piramidon), chinidină; bob; febră tifoidă, hepatită virală.

Hemoliza este acută, intravasculară, dar spontan reversibilă, chiar dacă persistă cauza.

Tratamentul trebuie să fie în primul rînd preventiv: evitarea cauzelor declanşante, enunţate anterior; transfuzii în caz de deglobulizare gravă.

c) AH prin anomalii ale hemoglobinei (hemoglobinopatii)

Constituiesc grupul cel mai răspîndit pe glob. Există două tipuri de hemoglobinopatii în funcţie de leziunea moleculară: talasemii şi anomalii structurale.

A - Talasemiile se datoresc unui deficit de sinteză a unuia din lanţurile globinei, hemoliza datorindu-se precipitării în eritrocit a lanţului de globină omolog, în exces.

B - Hemoglobinopatiile structurale se datoresc cel mai frecvent unei mutaţii care determină înlocuirea unui acid aminat prin alt acid aminat.

A) T a l a s e m i i l e

Se clasifică în alfa şi betatalasemii, în funcţie de lanţul globinic afectat (Hb adultului are molecula de globină constituită din 2 lanţuri alfa şi 2 lanţuri beta).

La adult predomină Hb A. Există de asemenea un procent sub 3,3% de Hb $A_2$. La făt fracţiunea dominantă este Hb fetală (Hb F), care la adult ocupă un procent de mai puţin de 1%.

Diagnosticul talasemiilor: în afară de aspectul electro-

foretic,talasemiile comportă unele stigmate hematologice comune:microcitoză,anizocitoză,anizocromie,hipocromie,celule în "ţintă",granulaţii bazofile; se adaogă semnele generale ale unei anemii hemolitice şi caracterul familial.

Alfa-talasemiile.

Se întîlnesc în Extremul Orient,la populaţia din Africa precum şi în bazinul mediteranean.De asemenea în Anglia,un individ din 4oo ar fi purtătorul unei alfa-talasemii.

Forma cea mai gravă în acest grup este anasarca fetală, care este letală şi în care se constată dispariţia tuturor genelor alfa,electroforeza nerelevînd nici Hb F nici Hb A.

Există apoi o hemoglobinoză H, o alfa-talasemie minoră şi o alfa-talasemie tăcută,toate trei compatibile cu viaţa,ultima complet asimptomatică.

Beta-talasemiile

1- Beta-talasemia minoră,starea heterozigotă,este de obicei asimptomatică şi se caracterizează prin prezenţa la electroforeză a unei Hb $A_2$ (peste 3,3%),mai rar a Hb F (între 5-15%);uneori ambele Hb sînt moderat crescute.In unele cazuri poate apare o anemie hemolitică discretă şi o splenomegalie.Se poate adăoga o macro-megaloblastoză prin deficit în acid folic hiperconsumat de către eritropoieza excedentară provocată de hemoliza cronică.

Diagnosticul se bazează pe 2 elemente fundamentale,asociate: caracterul familial al anomaliei Hb şi electroforeza Hb.

Trebuie de ştiut că un deficit de Fe poată să scadă concentraţia în Hb $A_2$ şi astfel să mascheze talasemia; Hb $A_2$ sau Hb F crescute nu înseamnă automat talasemie: Hb $A_2$ poate fi crescută în unele megaloblastoze severe, iar Hb F poate creşte în leucemia mielomonocitară a copilului şi anemia Blackfan-Diamond.

Tratament. Tara fiind perfect suportată,beta-talasemia minoră necesită tratamente de scurtă durată cu acid folic (5-1o mg),în caz de carenţă folică (macro-megaloblastoză supraadăogată.

2- Maladia lui Cooley sau thalasemia major constituie starea homozigotă a beta-talasemiei,ambii părinţi ai bolnavului fiind purtători ai tarei (heterozigoţi).

Se datoreşte persistenţei Hb F la adult,reprezentînd

10-100% din Hb totală.

Boala este gravă, bolnavii sfîrgind de obicei la vîrsta pubertății

Diagnosticul se pune pe: prezența în familie a tarei (ambii părinți au talasemie minor); electroforeza Hb arată prezența Hb F în proporție de 10-100%; anemie hemolitică cu numeroase hematii "în țintă"; creșterea rezistenței globulare; splenomegalie; radiologic: calotă craniană "în perie", trădînd hiperactivitatea eritropoietică, cu osteoporoză și hiperplazie și hipertrofie a diploei.

Tratamentul se reduce exclusiv la transfuzii.

3- Beta-talasemia intermediară reprezintă o formă a stării homozigote mai puțin gravă decît anemia Cooley. Uneori se instalează un hipersplenism necesitînd splenectomie, care este eficace, contrar bolii Cooley.

4- Există însă și persistențe ereditare de Hb F (deci beta-talasemii) atît hetero- cît și homozigote, total asimptomatice deși Hb F poate fi în proporție de 100%. In cadrul acestor forme s-a descris un tip negru, un tip elvețian, un tip englez etc.

Hemoglobinopatii structurale.

Au fost descrise foarte variate tipuri, între care peste aproximativ 250 tipuri de așa numite hemoglobine instabile, reprezentînd însă cazuri izolate și a căror diagnostic se bazează pe studiul stabilității Hb în laboratoare specializate.

Prognosticul este defavorabil, putînd surveni crize hemolitice letale. Tratamentul comportă splenectomie.

Drepanocitoza este cea mai importantă dintre mutațiile structurale ale Hb. Rezultă din mutația pe al 6-lea acid aminat al lanțului beta (Hb S).

Acest tip patologic de Hb, cînd eliberează $O_2$ în țesuturi, tinde să adere la celelalte molecule de Hb S din eritrocit, astfel că hematia se deformează, devenind falciformă; în acelaș timp, aceste GR cu vîscozitate crescută pot bloca vasele mici. Aceste fenomene explică de ce drepanocitoza este o maladie concomitent și hemolitică și trombozantă.

Există două forme, după cum o singură genă este activă (forma heterozigotă) sau 2 gene (forma homozigotă).

Diagnosticul drepanocitozei se face prin electroforeza Hb.

Forma heterozigotă este asimptomatică şi perfect tolerată.

Forma homozigotă comportă: părinţi heterozigoţi; electroforeza Hb arată absenţa aproape completă a Hb A, care este înlocuită cu Hb S; în mod constant o anemie hemolitică francă (Hb între 6-8 g%), de obicei bine tolerată; hematii "în seceră" (drepanocite); microtromboze în crize (după infecţii, expuneri la frig, alcool); crizele sînt inconstante; splenomegalie (poate dispare la adult prin microinfarcte repetate cu fibroză consecutivă); manifestări viscerale: cardiace (cardiomegalie, modificări ecg), hepatomegalie, atingeri renale (hematurie), oculare, osoase.

Prognosticul este foarte variabil, ca şi evoluţia: de la forme paucisimptomatice la forme severe cu exitus prin infecţii sau hemoragii cerebrale.

Tratament. Transfuzii la copil. La adult, în general nu sînt necesare. Infecţiile sînt rare la adult. Crizele de tromboză, care sînt deosebit de dureroase, sînt spontan reversibile, astfel că tratamentul se reduce la sedative uşoare şi antalgice.

In afară de drepanocitoză există şi alte hemoglobinopatii structurale: C, D, E, L etc., dar mult mai rare şi cu tablou clinic moderat.

Importanţa cunoaşterii anemiilor hemolitice corpusculare, mai ales a hemoglobinopatiilor, constă în obligativitatea sfatului genetic în vederea căsătoriilor, date fiind marile riscuri pe care le comportă aceste tare ereditare.

Pe de altă parte, hemoglobinopatiile oferă domeniul cel mai promiţător al biologiei şi al eventualei chirurgii moleculare.

3. Hemoglobinuria paroxistică nocturnă.

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă sau boala Marchiafava-Micheli constituie singura anemie corpusculară dobîndită. Este foarte rară, dar trebuie suspicionată ori de cîte ori ne aflăm în faţa unei AH cronice. S-ar datora unei fragilizări a membranei eritrocitare (cu sensibilitate crescută la mediul acid) printr-un deficit al GR în acetilcolinesterază.

Diagnostic.

Clinic: crize de hemoliză acută, apărute nocturn cu prezen-

ţa de urini negre.

Biologic: semne de AH acută cu hemosiderinurie şi hemoglobinemie; testul Ham pozitiv (hiperhemoliză a GR în mediu acid).

Deoarece se poate însoţi de leuco- şi plachetopenie, boala poate fi luată mult timp drept pancitopenie idiopatică.

Tratament.

Transfuzii prudente cu hematii spălate cînd Hb scade sub 6-7 g%; prednison, 15-30 mg/zi cu efect rapid; dextran-70 (sol. 6% = Macrodex) sau dextran-40 (sol.10% = Rheomacrodex), 500-1000 ml poate opri temporar hemoliza; androgeni, în caz de hipoplazie medulară.

## C. ANEMII MIXTE

In numeroase împrejurări anemiile nu au o etiopatogenie unică, mai ales în anemiile de lungă durată. De pildă, aşa cum s-a arătat, în anemia Biermer se adaogă un grad de hemoliză, iar în anemiile hemolitice cu evoluţie îndelungată, prin hiperconsum, se poate adăoga un coeficient de anemie macromegaloblastică foliprivă.

Există însă afecţiuni în care anemia are de la început o cauzalitate complexă, exemplicative în acest sens fiind anemia din saturnismul cronic şi din insuficienţa renală cronică.

### I. Anemia din saturnismul cronic.

Intoxicaţia cronică cu Pb (profesională sau accidentală) poate duce la anemie prin: tulburări ale sintezei hemului, datorită blocării unor enzime, de unde rezultă o anemie sideroblastică; hemoliză cronică datorită unui factor extracorpuscular, care poate fi Pb circulant.

Diagnosticul se bazează pe noţiunea expunerii la toxic, semnele clinice de saturnism cronic (paloare de nuanţă cenuşie, crize dureroase abdominale, polinevrită, HTA, paralizii, lizereu gingival, encefalopatie), anemie, fie hipocromă sau normocromă hipersideremică aregenerativă cu măduvă osoasă bogată în eritroblaşti şi cu sideroblaşti crescuţi, fie anemie hemolitică cronică extracorpusculară; Fe seric este crescut, iar în hematii apar granulaţii bazofile (corpi Heinz = produse de denaturare a Hb); în urină sînt crescute: Pb, coproporfirina III, acidul delta-amino-levulinic.

Diagnosticul de certitudine se bazează pe plumbemia cres-

cută spontan sau creşterea plumburiei după administrarea unui chelator (EDTA).

Tratament: suprimarea toxicului şi administrare de EDTA.

II. Anemia insuficienţei renale cronice (IRC).

Este prototipul anemiilor mixte. In geneza ei intră următoarele cauze şi mecanisme:

- sîngerări cronice, uneori prin hematurie, dar de cele mai multe ori prin hemoragii digestive sau ginecologice, datorite unui deficit calitativ al plachetelor cu anomalii ale adezivităţii, agregabilităţii şi eliberării factorului 3 plachetar;

- hemoliză cronică mixtă: extracorpusculară (agresarea GR de către un factor plasmatic neidentificat) şi corpusculară prin fragilizarea hematiilor morfologică (schizocite) şi enzimatică; intervine şi un grad de hipersplenism;

- insuficienţă medulară: rinichiul secretă o enzimă "Renal Erythropoietc Factor"(REF) care transformă un factor circulant, probabil de origine hepatică, în eritropoietină (Ep) activă; precum se ştie, Ep reglează eritropoieza meduloosoasă; în insuficienţa renală există o scădere a REF şi consecutiv şi a Ep, de unde răspunsul insuficient al măduvei osoase la anemie;

- factori carenţiali şi nutriţionali intervin de asemenea, între altele o carenţă de aport în acid folic;

- intervine şi un grad de distrugere a GR prin acidoză, hipoxemie, uremie.

Nu există un paralelism absolut între gradul insuficienţei renale şi gradul anemiei, în afară de nefrita interstiţială şi glomerulonefrita difuză cronică.

Tratament.

a)Se vor evita medicaţii potenţial hemolizante (avînd în vedere anomalia căii pentozice): sulfamide, PAS, antipaludice etc.

b)Se va stimula eritropoieza prin administrare de acid folic, 5-10 mg/zi.

c)Androgenoterapia în doze mari şi de lungă durată poate fi încercată (cu precauţiile de rigoare, în primul rînd hepatice).

d)Transfuziile vor fi evitate la maximum şi se va administra numai masă eritrocitară în caz de proastă toleranţă a unei

anemii importante. Riscurile transfuziilor: hepatită virală, supraîncărcare cu feritină, imposibilitatea unei grefe ulterioare eventuale.

e) Hemodializa cronică este cel mai bun tratament al IRC: crește durata de viață și producția GR. Dar hemodializa ea însăși poate determina: carență în Fe, în folați și un grad de hemoliză.

f) Splenectomia poate fi o ultimă resursă la bolnavii care nu se ameliorează după hemodializă.

g) Se va corecta hiperfosforemia și hiperparatiroidia (care pot da osteodistrofii cu desființarea parțială a măduvei hematopoietice) prin administrare de gel de aluminiu (Alucol).

III. Alte anemii mixte.

1. Cirozele alcoolice comportă o carență în Fe, prin pierderi digestive, o carență în folați (denutriție + tulburări de utilizare), iar uneori se poate adăoga și o hiperhemoliză.

2. Malabsorbțiile digestive: carență de folați și de Fe, cu tulburări în sinteza de ADN și în formarea Hb, de unde rezultă o anemie hipocromă, dar macrocitară.

3. Anemiile neoplazice se întîlnesc mai ales în carcinoamele digestive: anemie inflamatorie + anemie hemolitică + carență de folați + carență de Fe prin microhemoragii.

## FALSELE ANEMII

Este foarte important de știut că valorile scăzute ale GR, Hb și hematocritului nu reflectă automat o anemie, ci pot fi consecința unei creșteri a volumului plasmatic. Este vorba deci de false anemii, prin hemodiluție, care se pot întîlni:

- în a doua jumătate a sarcinii;
- în caz de hiperhidratări intravenoase excesive;
- în splenomegalii voluminoase, mai ales de origine vasculară (hipertensiune portală);
- în boala Waldenström, mai rar în mielomul multiplu, comportînd o creștere a vîscozității sanghine;
- în ciroza alcoolică.

# SINDROAMELE MIELOPROLIFERATIVE

Definiţie.

Conceptul de sindroame mieloproliferative (SMP) a fost creat de Dameshek (1958), care grupează sub acest nume afecţiunile proliferative neoplazice cronice ale celor trei serii hematopoietice medulare şi a tramei de reticulină de la acelaş nivel medular.

Rezultă patru sindroame mieloproliferative:

A - poliglobulia esenţială (boala Vaquez);
B - leucemia granulocitară cronică;
C - trombocitemia esenţială (mieloza megacariocitară);
D - osteomielofibroza (OMF): proliferarea tramei de reticulină (mielofibroza) şi apoi osificarea acestei trame şi deci a măduvei osoase.

Caracteristici:

a) SMP nu sînt exclusive pe o serie, ci preferenţiale, în sensul că toate seriile sînt hiperplaziate în fiecare din cele 4 SMP, dar proliferarea predomină cu mult pe una din ele; astfel de ex. în leucemia granulocitară cronică, în afară de creşterea GA există şi un grad de hiperplachetoză (5oo-6oo.ooo plachete/mmc), uneori şi poliglobulie; în boala Vaquez, alături de creşterea GR există şi o leucocitoză de 2o-3o.ooo/mmc, precum şi o plachetoză de 5oo-6oo.ooo/mmc.

b) In procesul proliferării sînt antrenate nu numai măduva hematopoietică, ci şi splina şi ficatul, unde are loc o redeşteptare a focarelor hematopoietice embrionare; rezultă o metaplazie mieloidă a celor două organe şi astfel o splenomegalie importantă şi constantă şi de cele mai multe ori şi o hepatomegalie. Ambele organe participă la hematopoieză, iar în OMF ele înlocuiesc hematopoieza medulară, desfiinţată de procesul de fibroză şi osificare.

c) Dintre cele 4 SMP numai leucemia granulocitară cronică posedă un marcher specific: cromozomul Philadelphia.

d) Hiperuricemia este o complicaţie aproape constantă (prin hipercatabolism purinic consecutiv hiperproducţiei mieloide). O criză de gută poate fi debutul revelator al unui SMP. In ace-

lag timp, mai ales sub distrugerea terapeutică accelerată, pot apare concreţiuni urinare cu colică renală. Din acest motiv tratamentul SMP va fi completat încă de la început cu allopurinol (Milurit, 3cp a 100 mg/zi) şi diureză alcalină abundentă. Allopurinolul va fi administrat uneori indefinit.

## A. POLIGLOBULIILE

Definiţie

Poliglobuliile se definesc prin creşterea masei globulare totale a organismului (şi nu în funcţie de valorile GR, Hb şi Ht, aşa cum se proceda incorect în trecut).

Se disting două mari grupe: poliglobulia primitivă (esenţială) sau "polycythaemia vera" şi poliglobuliile secundare.

### I. Polycythaemia vera (boala Vaquez).

Face parte din sindroamele mieloproliferative, alături de leucemia granulocitară cronică (SMP pe linia granulocitară), trombocitemia esenţială (SMP pe seria megacariocitară) şi osteomielofibroză. Este deci o boala neoplazică, atingînd electiv seria eritrocitară, dar concomitent există creşteri moderate şi ale celorlalte două serii (hiperleucocitoză granulocitară, hiperplachetoză).

Patogenie.

Ar fi vorba de o anomalie a sensibilităţii celulelor tulpină la eritropoietină. S-a demonstrat că există două clone celulare concomitente: una normală şi una patologică.

Diagnostic.

Clinic: splenomegalie, dese ori şi hepatomegalie, importante, eritroză (coloraţie roşie purpurie) a feţei, extremităţilor descoperite şi a mucoaselor; semne cerebrale: cefalee, senzaţie de presiune cerebrală, ameţeli, insomnie, pierderea puterii de concentrare, astenie, uneori tulburări psihice; prurit; dese ori HTA.

Hematologic:

- GR crescute în medie între 7-9 milioane/mmc;
- Hb peste 18 g% (inconstant însă);
- GA 10-15.000/mmc, uneori chiar peste 30.000/mmc; în formulă sînt crescute şi bazofilele şi eozinofilele;

- hiperplachetoză, uneori chiar peste 1 milion/mmc;
- hematocritul mult crescut;
- fosfataza alcalină leucocitară crescută;
- VSH foarte scăzut (1-2 mm/1 h).

In măduva osoasă se constată o hiperplazie a tuturor seriilor cu preponderenţa eritropoiezei.

Diagnosticul diferenţial al bolii Vaquez se face cu: poliglobuliile secundare (vezi mai departe) şi cu falsele poliglobulii prin hemoconcentraţie, în caz de deshidratări importante.

Evoluţie şi prognostic.

Boala Vaquez poate evolua către leucemie granulocitară cronică sau acută, către OMF sau panmieloftizie.

Complicaţii: tromboze, hemoragii (pot reprezenta forme de debut ale bolii), ulcer gastric sau duodenal.

Durata medie de viaţă: 10-15 ani.

Tratament

Mijloacele terapeutice comportă: sîngerări, citostatice şi radioterapie, fie cu izotopi radioactivi ($P^{32}$), fie cu raze ionizante percutane.

a) La tineri se preferă sîngerările, din cauza riscului leucemogen a fosforului radioactiv ($P^{32}$); se fac extrageri repetate de 200-400 ml sînge la 2-3 zile interval, pînă cînd hematocritul se normalizează (46% la B şi 41% la F), în cazurile cu valori foarte ridicate ale GR şi mai ales cînd există pericol de tromboze; se tentează în acest fel stoparea eritropoiezei excesive.

Dar în caz de trombocitoză asociată (peste 800.000 plachete/mmc) se va recurge totuşi la $P^{32}$, i.v. în injecţie unică, în doză de 1 mC (milicurie) pentru 10 Kg greutate; sau se va recurge la agenţi alchilanţi ca Myleranul (Busulfan, Citosulfan), în doză zilnică de 2-4 mg pînă la normalizarea hemogramei, urmată de o schemă de întreţinere intermitentă: 4 săptămîni tratament, alternînd cu 4 săptămîni pauză.

b) La bătrîni şi/sau la cei cu afecţiuni cardiovasculare, sîngerările comportă un risc important (tromboze, accidente hemodinamice), motiv pentru care se preferă $P^{32}$, tratament de elecţie care induce remisiuni lungi (6 luni pînă la cîţiva ani). Doza eficace este de 3-5 mC, administrată i.v. (0,5-1 mc/10 Kg). Pînă la normalizarea tabloului clinic şi hematologic trece o perioadă

de latenţă de 2-3 luni.Dacă după 3 luni nu se remarcă nici o modificare,se va repeta o nouă doză de 3 mC. Se pot da şi agenţi alchilanţi: Myleran (schema de tratament anterioară), clorambucil (Leukeran,Chloraminophene),2-8 mg/zi, ciclofosfamidă (Cytoxan),5o-15o mg/zi, melphalan (Alkeran),2-4 mg/zi, sarcolizină (Sarcolysinum),1o mg/zi.(Schema de întreţinere pentru restul medicamentelor în afară de Myleran este continuă cu 1/2 din doza de inducţie).Controalele clinice şi hematologice se vor face săptămînal sau la 2-3 săptămîni.

Alte tratamente: anticoagulante numai în caz de indicaţie vitală; sînt contraindicate în scop prolfilactic. Allopurinol (Milurit,Zyloric),pentru a preveni şi trata eventuala diateză urică produsă de distrugerile globulare terapeutice (3oo mg/zi per os).

II. Poliglobuliile secundare sau simptomatice.

Se disting de polycythaemia vera prin:
- absenţa hiperleucocitozei şi trombocitozei, deoarece în poliglobuliile secundare nu sînt afectate toate cele trei serii sanghine;
- absenţa splenomegaliei;
- eritroza apare numai pe tegumente nu şi pe mucoase.

Etiologie.

1.Poliglobulii prin hipoxemie.Scăderea concentraţiei arteriale a $O_2$ provoacă o stimulare compensatorie a eritropoiezei în caz de: locuire la altitudini mari (mai ales în Peru şi Tibet), afecţiuni bronhopulmonare cronice (BPOC),cardiopatii congenitale cu şunt dreapta-stînga; există şi unele cazuri rare de subiecţi la care Hb are o afinitate anormală pentru $O_2$.

2.Hipersecreţia patologică de eritropoietină în caz de hipernefrom (carcinom renal cu celule clare) sau tumoră a creierului mic (hemangioblastom solid) sau mai rar,în hepatoame. Ablaţia tumorii respective este urmată de regresiunea poliglobuliei.

3.Hemoglobinopatii congenitale în care molecula de Hb,datorită unei mutaţii,capătă o afinitate crescută pentru $O_2$.

4.Poliglobulia gastrogenă din ulcerul duodenal,prin hipersecreţie de factor intrinsec,datorită hiperactivităţii glandelor regiunii fundice.

5. Hiposplenismul prin distrugerea splinei de către un pro-

ces patologic (de ex.tbc) precum şi asplenia (ablaţia splinei) poate fi urmată de poliglobulie. In acest caz însă sînt crescute şi GA (hiperleucocitoză) şi plachetele (pot depăşi 1 mil./mmc). Pe frotiul sanghin se evidenţiază hematii nucleate.

Tratamentul poliglobuliilor secundare comportă tratamentul bolii de bază. Uneori însă, cînd valorile GR sînt prea mari şi mai ales în hiposplenism, cu hiperplachetoză asociată, sînt necesare mijloacele terapeutice ale polycythaemiei vera.

## B. LEUCEMIA GRANULOCITARA CRONICA (LGC)

Definiţie.

LGC este un sindrom mieloproliferativ rezultat din atingerea de către stimulul leucemic a liniei granulocitare, mai ales a celei neutrofile, cu trecerea în sîngele periferic a celulelor tinere dar de aspect normal, cu toate treptele de maturare, de la mieloblast pînă la granulocitul adult şi cu metaplazie mieloidă spleno-hepatică.

Frecvenţa maximă a bolii între 3o-5o de ani.

Diagnostic.

Clinic: LGC este cea mai monotonă dintre leucemii: debut latent, insidios, de ani de zile, cu oboseală progresivă şi senzaţie de greutate în loja splenică; boala se descoperă întîmplător. In perioada de stare: splenomegalie enormă, uneori hepatomegalie; este caracteristică absenţa adenomegaliilor.

Hematologic: hiperleucocitoză în sîngele periferic, de obicei între 2oo.ooo-4oo.ooo/mmc, cu mielocitoză; elementele imature ale filiaţiei granulocitare (mieloblaşti, promielocite, metamielocite şi granulocite adulte) realizează pe frotiu un aspect pestriţ; de remarcat în formula leucocitară un procent crescut de granulocite bazofile (5-2o%); de obicei, cel puţin la începutul evoluţiei, fiind vorba de un SMP, există de asemenea poliglobulie, dar mai ales hiperplachetoză (5oo.ooo-6oo.ooo/mmc).

Mielograma nu este caracteristică, găsindu-se o hiperplazie a tuturor seriilor.

Alte semne de laborator: 1) scăderea fosfatazei alcaline leucocitare (FAL), deseori pînă la zero; 2) identificarea unui cromozom particular (Philadelphia) constînd din translocarea unui fragment de pe cromozomul 22 pe cromozomul 9; 3) creşterea concentraţiei serice de vit. $B_{12}$ la 2ooo pg/ml (normal 15o-1ooo pg/ml).

Diagnostic diferențial.

1.Cu alte splenomegalii (vezi diagnosticul diferențial al splenomegaliilor).

2.Cu OMF unde există: hiperleucocitoză de obicei moderată; hematii în lacrimă (picătură) în jur de 20.000/mmc; cu un număr de elemente mieloide tinere în sîngele periferic redus; FAL normale sau crescute; absența cromozomului $Ph_1$; radiografiile osoase arată aspect "în miez de pîine"; biopsia medulosoasă evidențiază fibroză și, eventual, neoosteogeneză.

3.Reacțiile leucemoide din carcinoame sau infecții acute și cronice, mai ales tbc splenică; există factorul etiologic și reacția leucemoidă regresează odată cu tratamentul acestuia; hiperleucocitoza este moderată, iar numărul elementelor mieloide din sîngele periferic este redus; FAL normală; absența bazofilelor și a anomaliilor cromozomiale.

Evoluție, complicații.

Durata de viață 3-4 ani cu toate tratamentele "moderne". Uneori bolnavii pot supraviețui 5-10 ani. Sfîrșitul se produce prin acutizarea LGC.

Tratament.

Nu se instituie tratamentul imediat, deoarece se pot produce regresiuni uneori complete ale hiperleucocitozei în cadrul unei evoluții spontane ciclice; oricum, în caz de semne clinice discrete sau nule și leucocitoză sub 30.000/mmc, beneficiul unui tratament imediat este discutabil.

1.Pentru reducerea masei granulocitare totale, tratamentul de elecție este chimioterapia cu busulfan (Myleran, Citosulfan), cp. a 2 mg. Tratament de atac: 0,06-0,08 (pînă la maximum 0,1) mg/Kg (sau 3-4 mg/$m^2$), zilnic pînă se ajunge la 25-30.000 GA. Apoi doza se înjumătățește pînă cînd GA scad la 15.000/mmc (sub control hematologic de două ori/săptămînă). Deoarece efectele busulfanului continuă aproximativ 30 de zile după întreruperea tratamentului, este prudent să se oprească administrarea medicamentului la 15.000 GA/mmc. Cura va fi reluată cînd leucocitele cresc din nou la 30-50.000/mmc, fie continuu (0,02-0,03 mg/kg), fie intermitent, căutîndu-se menținerea GA în jur de 10.000/mmc.

Dacă splenomegalia nu a cedat la prima cură, se continuă după o pauză de 1-3 săptămîni cu busulfan 2-4 mg/zi, 1-3 zile pe săptămînă, timp de 2-3 săptămîni sub supraveghere hematolo-

gică.

Trebuie de știut că în primele 2 săptămîni G.A. cresc sub busulfan, pentru ca apoi să scadă foarte rapid, exponențial, fapt care necesită supraveghere strictă a leucogramei și plachetelor.

(250-500 mg/cp.)

Alte chimioterapice: hidroxiureea 1500-2500 mg/24 ore în doză de atac, se întrerupe la 10.000 GA și apoi tratament continuu cu 250-500 mg/24 ore; dibromomanitolul 5-6 mg/kg/zi în tratament discontinuu. Pentru riscul precipitării uratice (pericol de formare de calculi renali) după tratament cu chimioterapice se vor administra băuturi alcalinizante și alopurinol (Milurit) 3 x 100 mg/zi.

2. Iradierea splinei în caz de splenomegalie restantă și rezistentă la chimioterapice sau splină monstruoasă și dureroasă.

Splenectomia este rar indicată (pericol de trombocitemii cu tromboze și hemoragii) în caz de: transformare blastică, plachetopenie cu sechestrație splenică importantă, în unele forme "rezistente" la tratament.

3. Tratamentul acutizării. LGC sfîrșind deseori prin acutizări (transformare blastică), se aplică un protocol de tratament ca în leucemia acută mieloblastică. La fel în formele subacute.

4. In caz de complicații tromboembolice: hidroxiuree 2500-3000 mg/24 ore.

## C. TROMBOCITEMIA ESENTIALA

Foarte rară. Diagnosticul se bazează pe: splenomegalie importantă (± hepatomegalie); hemoragii și tromboze repetate; hiperplachetoză (peste 1.000.000/mmc); hiperplazie megacariocitară în m.o.; deseori hiperleucocitoză:

Tratament:

a) Fosfor radioactiv 0,5-1 mCi/10 kg greutate;

b) Alkeran (Melfalan) 4-8 mg/zi, 10 zile, apoi 2-4 mg/zi, 2-4 săptămîni; întreținere: 2-6 mg/săptămînă, dacă este necesar.

c) Hidroxiuree 1,5-2,5 g/24 ore (acțiune rapidă, în cîteva zile); după normalizarea numărului de plachete, doză de

întreţinere 1-2 g/săptămînă.

## D. OSTEOMIELOFIBROZA (OMF)

(splenomegalia mieloidă)

Cel de-al patrulea sindrom mieloproliferativ este osteomielofibroza numită şi splenomegalie mieloidă (nume incomplet, ca şi celelalte aproape 60 de denumiri ale bolii). Aici proliferarea medulară neoplazică, ireversibilă, priveşte trei sectoare: a) trama fibrelor de reticulină; b) fibroblaştii; c) celulele hematopoietice. Dar repartiţia pe organele hematoformatoare a celor trei ordine de proliferări este diferită:

- în măduva osoasă, după o proliferare egală, - hematopoietică, reticulinică şi fibroblastică, - ultimele două proliferări uşor predomină: apare mielofibroza; fibrele de reticulină se vor impregna cu calciu, ceea ce va duce la formarea de os nou în spaţiul medular care se osifică progresiv: se instalează osteomielofibroza; aceasta va invada şi desfiinţa astfel spaţiul meduloosos hematopoietic;

- în schimb în splină şi în ficat, va predomina proliferarea hematopoietică, mai precis metaplazia mieloidă (metaplazie = proliferarea unui tip de celule în alt ţesut decît cel autohton): splina (şi ficatul) capătă dimensiuni enorme, găzduind formarea celor trei serii medulare: eritropoieza, granulopoieza şi megacariopoieza; frotiul de puncţie splenică va arăta exact ca un frotiu de măduvă osoasă normală.

Diagnosticul OMF:

- prezenţa unei splenomegalii (deseori şi hepatomegalii) de obicei importante, boala descoperindu-se tîrziu, ca şi celelalte SMP;

- în sîngele periferic, de cele mai multe ori: anemie cu hematii "în lacrimă" (sau "în picătură" sau "în rachetă de tenis"); moderată leucocitoză şi plachetoză; în formula leucocitară mielemie mixtă: elemente tinere, atît din seria granulocitară (mielocite, metamielocite), cît şi din seria eritrocitară (eritroblaşti);

- puncţia sternală (meduloosoasă în general) dificilă

sau imposibilă, din cauza osificării spaţiului medular; în cazul cînd puncţia reuşeşte, se extrage o măduvă săracă;

4)- puncţia citologică splenică găseşte metaplazia mieloidă: prezenţa celor trei linii hematopoietice cu toate treptele de maturaţie;

5)- examenul capital: biopsia meduloosoasă pune în evidenţă mielofibroză (hiperplazia fibrelor de reticulină şi a fibroblaştilor) şi neosteogeneza meduloosoasă; măduva hematopoietică înlocuită de procesul fibros şi neoosos. Radiografiile osoase pot identifica un aspect "în miez de pîine" (mai ales în epifiza humerusului, sau în oasele bazinului).

Diagnosticul diferenţial

Se face cu LGC şi reacţiile leucemoide (vezi LGC). De asemeni cu mielofibrozele secundare unor infecţii sau cancer; aici găsim factorul etiologic.

Evoluţie şi complicaţii. Media de viaţă - 5 ani. Evoluţia este însă foarte variabilă. Sînt cazuri cînd pot dura lo-15 ani. In 2o% din cazuri are loc transformarea în LAM.

Tratament.

Avînd în vedere toleranţa adesea bună, ne vom abţine de la orice tratament, cel puţin la început. Nu se cunoaşte nici o medicaţie capabilă să acţioneze asupra mielofibrozei. Tratamentele vor fi deci simptomatice.

Anemia se va trata cu androgeni (vezi protocolul de la aplazia medulară), transfuzii (pericol de hemocromatoză), corticoterapie în caz de hemoliză supraadăogată.

Transformarea acută: tratament similar LAM.

Splenomegalia se va putea extirpa numai în caz de hipersplenism, hemoragii digestive, compresiune prin splină enormă, tumorală.

# SINDROAME MIELOPROLIFERATIVE ACUTE

Noţiunea de sindrom mieloproliferativ a fost aplicată iniţial la proliferările cronice ale liniilor medulare. Ulterior, a fost extinsă şi la proliferările acute.

In tabelul de mai jos sînt arătate corespondentele dintre cele două ordine de proliferări:

| Element prolife- rant | Sindrom mieloproliferativ cronic | SMP acut |
|---|---|---|
| Eritroblast | Poliglobulia Vaquez | Eritremia acută (Di Guglielmo) |
| Granuloblast | Leucemia granulocitară cronică | Leucemia acută mieloblastică |
| Megacarioblast Megacariocit | Trombocitemia esenţială (Mieloza megacariocitară) | Megacarioblastoza malignă (f. rară) |
| Fibre de reticulină; fibroblaşti | Osteomielofibroza cronică | Osteomielofibroza acută |

# PATOLOGIA GLOBULELOR ALBE

## GRANULOCITOPENIILE

Leucopeniile prin granulocitopenie, în primul rînd neutrofilă, pot fi:

a) de origine centrală, adică prin insuficiență de producere medulară și anume, fie în cadrul unei insuficiențe medulare globale (+ anemie + plachetopenie), fie este vorba de neutropenie centrală pură de origine imunoalergică: agranulocitozele acute imune-alergice (vezi mai departe);

b) de origine periferică, adică prin hiperdistrugere a celulelor circulante, și anume, fie prin autoimunizare izolată, în cadrul LED; fie prin hipersplenism (vezi subiectul); fie prin tulburări de repartiție: PN sînt prezente, dar cea mai mare parte este marginală (pe pereții vaselor) și nu circulantă; neutropenia este minoră, fără consecințe patologice; corticoizii mobilizează PN din poolul marginal, rezultînd astfel hiperleucocitoza neutrofilă din cadrul corticoterapiei.

Diagnosticul unei neutropenii sau agranulocitoze.

Neutropenie înseamnează scăderea cifrei absolute circulante a PN sub 1800/mmc.

Agranulocitoză înseamnează scăderea cifrei PN sub 300 PN/mmc (vezi mai departe)

### AGRANULOCITOZA ACUTA IMUNOALERGICA

Definiție. Agranulocitoza acută, definită ca o scădere de origine imunoalergică a PN sub 300/mmc, comportă de asemenea scăderea pînă la dispariție (ca și a PN) a monocitelor, ambele

celule avînd același element progenitor medular. Atingerea simultană a polinuclearelor și monocitelor explică absența aproape completă a fagocitozei.

Etiologie. Alergenul de departe cel mai frecvent este piramidonul. Mai rar pot interveni: fenilbutazona, fenotiazinele, streptomicina, unele sulfamide; mult mai rar numeroase alte droguri.

Diagnosticul se bazează pe:

- disparitia totală a polinuclearelor din sînge și a liniei granulocitare din măduva osoasă; granulopoieza este blocată la nivel de promielocit;celelalte două serii sînt normale;

- noțiunea consumului medicamentos respectiv (mai ales piramidon); mai rar evidențierea anticorpilor față de alergenul respectiv;

- debut clinic brusc cu febră și infecții multiple, adesea severe: angină ulceronecrotică (și nu purulentă, din cauza absenței neutrofilelor), ulcerații nazale, digestive, infecții pulmonare, urinare, cutanate, flegmoane, septicemii.

Prognostic. Actualmente foarte bun, în funcție de momentul intervenției terapeutice și de gravitatea infecțiilor secundare. Netratată, letalitate în 90% din cazuri.

Tratament. Agranulocitoza acută constituie o urgență medicală. Tratamentul comportă: suprimarea oricărei medicații suspecte, antibioterapie polivalentă, instituită foarte prompt, intravenos în doză maximă tolerată și timp suficient. Reversibilitatea se produce brusc în cîteva zile. Transfuziile sînt inutile.

## NEUTROPENIA PURĂ LA ADULT

Neutropenia constituie o adevărată "spină iritativă" pentru medic și deseori o obsesie indusă iatrogen, pentru bolnav.

Definită ca o scădere a PN sub 1800/mmc, neutropenia este de cele mai multe ori o falsă alarmă (eroare de laborator, neluarea în seamă a cifrei absolute în loc de simplul procent în formula leucocitară, exagerarea importanței unei neutropenii minore, nesemnificative).

De foarte multe ori neutropenia este consecinţa tranzitorie a unei afecţiuni virale. Pentru normalizarea numărului de PN trebuie aşteptat uneori 4-6 săptămîni.

— Dar alteori neutropenia poate constitui un semn preţios care trădează: consumul cronic al unei medicaţii leucopenizante, expunerea cronică la un toxic sau la iradiaţii, existenţa unui LED.

Cum bolnavul nu-şi aminteşte sau nu declară consumul unor medicamente citopenizante sau expunerea de durată la un toxic, este necesară de multe ori o anchetă "cvasidetectivă" pentru a descoperi factorul care victimizează PN.

Etiologia neutropeniilor

a) Neutropenii medicamentoase: în primul rînd: cloramfenicolul, piramidonul; apoi: sulfamidele, fenacetina, algocalmin, fenotiazinele (Largactil, Fenergan, Romergan etc.), antitiroidiene, Indocid, antipaludeene, fenilhidantoina (Fenitoin, Dy-Hydan), HIN, streptomicină, tetraciclină, cefalosporină, chinidină, ajmalină, procainamidă; betablocantele (Propranolol, Alprenolol); diuretice tiazidice şi mercuriale; Allopurinol (Milurit); sărurile de aur etc. In principiu orice medicament poate fi incriminat.

b) Agenţi toxici industriali: benzolul, pesticidele (derivaţii de DDT şi altele).

c) Radiaţii ionizante.

d) Chimioterapia anticanceroasă.

e) Alcoolismul cronic (neutropenia poate fi primul semn de toxicitate hematologică).

f) Hipersplenismul se poate traduce mult timp numai printr-o neutropenie izolată; uneori singura manifestare este neutropenia a cărei intensitate poate impune splenectomia, cu rezultate favorabile.

g) Neutropenii infecţioase: salmonelozele, brucelozele, tbc. organelor hematopoietice, hepatita virală, mononucleoza infecţioasă, hepatita cronică activă (neutrofilie autoimună).

h) Neutropenia autoimună din LED: poate fi unul din indicatorii de debut ai bolii. Există şi o neutropenie autoimună izolată.

i) Neutropeniile cronice idiopatice ale adultului. Sînt

foarte frecvente şi mult mai puţin grave ca ale copilului: neutropenia este moderată, infecţiile mai rare şi uşoare, nu angajează prognosticul vital. Uneori poate fi expresia unei neutropenii congenitale (prin blocaj de maturaţie medulară).

Valorile absolute ale PN sînt excepţional sub 5oo/ml. De obicei între 1ooo-18oo/ml. Este vorba fie de o insuficienţă de diabază (ieşirea granulocitelor din măduva osoasă), fie de o anomalie de repartizare între sectorul vascular circulant şi cel marginal, în favoarea acestuia.

Fiind o tulburare benignă, medicul are rolul de a combate anxietatea bolnavului, dedramatizînd eventuala alarmă iatrogenă deja creată. In foarte rare cazuri evoluţia se poate face către o aplazie medulară, astfel că sînt necesare controale periodice, la mari intervale însă (3-6-12 luni), nu numai a leucocitelor, dar şi a GR şi a plachetelor.

Nu se va uita însă că neutropenia idiopatică este un diagnostic de excluzie, eliminîndu-se în prealabil o cauză ignorată (LED, medicaţie, toxic).

## APLAZIA MEDULARA (AM)

Definiţie. Numită şi panmieloftizie, insuficienţă medulo-osoasă globală sau anemie aplastică (termenul anglosaxon cel mai utilizat, dar cel mai inadecvat), aplazia medulară constă într-un defect al hematopoiezei, care poate fi primitiv (de origine încă necunoscută) sau secundar la diverşi factori. Deficitul de producţie normală se reflectă în pancitopenie în sîngele periferic, iar central, printr-o măduvă hipocelulară; hipoplazia m.o. trebuie întotdeauna verificată bioptic.

Clasificaţie

1. AM idiopatice sau primitive (aproximativ 2o% din cazuri).

2. AM secundare sau simptomatice prin:

a) Agenţi chimici şi fizici: produse chimice (benzol, pesticide), gaze ionizante, medicamente (s-a spus că nici un medicament nu este scutit de a putea genera aplazie medulară);

b) Infecţii: hepatita virală (letalitate ridicată), alte infecţii virale, bacteriene, tbc miliară;

c) Infiltraţie tumorală a măduvei osoase (carcinomatoză

sarcomatoasă, hemoblastoze);

d) Hemoglobinuria paroxistică nocturnă.

Diagnostic. Se bazează pe următoarele criterii:

a) Clinic: semne legate de cele trei citopenii: anemie (paloare, dispnee, astenie etc.), granulocitopenie (infecţii cutanate, pulmonare, leziuni ulceronecrotice bucale şi faringiene), plachetopenie (sindrom hemoragic de diverse intensităţi); semn negativ: absenţa adeno, spleno, hepatomegaliei.

b) Hematologic: 1. anemie normocromă, normocitară, aregenerativă; semn important: reticulocitele absente sau foarte scăzute; leucopenie (1ooo-3ooo GA/mmc) cu granulocitopenie (2o-3o% uneori 1oo-2oo/mmc), sau granulocitoză totală; plachetopenie de obicei sub 5o.ooo/mmc, uneori chiar sub 1o.ooo/mmc.

2. Măduva osoasă: este capitală pentru diagnostic; arată: nu există invadarea m.o. cu celule maligne; m.o. hipoplazică sau chiar aplazică, în primul rînd absenţa sau numărul foarte redus de megacariocite; biopsia meduloosoasă este indispensabilă, confirmînd sărăcia celulară cu dispariţia celulelor tulpină.

Diagnosticul diferenţial. Absenţa celulelor maligne şi a sclerozei din măduva osoasă elimină leucemiile acute sau LLC, metastazele carcinomatoase, invadarea sarcomatoasă, mielomul, macroglobulinemia esenţială.

Diagnosticul etiologic este absolut necesar în vederea unui tratament adecvat (vezi clasificaţia). In acest sens va trebui identificată printr-o anamneză foarte minuţioasă prezenţa în antecedentele imediate sau îndepărtate a unui toxic (mai ales pesticide), a unui medicament, cloramfenicolul în primul rînd, apoi fenilbutazona, sărurile de aur, fenotiazinele, sulfamidele, piramidonul, meprobamatul, antitiroidiene, hidantoina etc., depistarea unei hemoglobinurii paroxistice, existenţa unei viroze (mai ales primăvara şi la începutul toamnei), aplazia medulară acută a tinerilor. Numai după eliminarea oricărei cauze decelabile se va putea vorbi de insuficienţă medulară idiopatică.

Evoluţie. Există forme cu evoluţie acută, letale în scurt timp, şi forme cu evoluţie cronică. Puţine din formele cronice ajung la vindecare. Unele din ele evoluează către le-

ucemia acută.

Tratamentul comportă:

1. Tratamentul etiologic: îndepărtarea toxicului industrial, casnic şi mai ales medicamentos.

2. Tratamentul aplaziei:

a) Corticoterapia (Prednison) este tratamentul esenţial. Unii autori recomandă doze mari (PDN 1-2 mg/kg/zi), alţii doze moderate (PDN o,3-o,5 mg/kg/zi). Acţiune principală în plachetopenii severe pe care le ameliorează, influenţînd favorabil sindromul hemoragic.

b) Androgenoterapia cu efect asupra eritropoiezei (asupra celulelor tulpină şi asupra eritropoetinei). Se poate da: metiltestosteron (sau propionat de testosteron) sau oximetolon 1,5-2 mg/zi per os, timp de 8-12 luni. Efectul se observă după 2-3 luni; control periodic al funcţiilor hepatice (poate da icter prin colestază); dau constant masculinizare. In caz de reşută după întrerupere, tratamentul androgenic poate fi reluat cu succes.

c) Alte tratamente: transfuzii de masă eritrocitară în caz de anemie sub 4 g Hb%, concentrat trombocitar în caz de plachetopenie gravă, cu hemoragii severe sau care nu pot fi stăpînite; splenectomie, în cazurile complicate cu anemie hemolitică; combaterea energică a infecţiilor.

d) Transplantul de măduvă osoasă este eficace deocamdată numai cu măduvă de la fraţi sau surori în cadrul sistemului major de histocompatibilitate (HLA identic).

## GRANULOCITOZELE REACTIONALE

Prin termenul de leucocitoză se înţelege creşterea absolută a numărului de leucocite în sîngele periferic, fără referinţă la un anumit tip de celule. La adult leucocitoză însemnează creşterea numărului total de GA peste 10.000/mmc. Granulocitozele se referă la creşterea numărului absolut (deci pe mmc) în s.p. a leucocitelor conţinînd granulaţii: PN, PE, PB şi monocite. Cele mai frecvente în practică sînt neutrofiliile,-granulocitozele neutrofile,-urmînd ca frecvenţă eozinofiliile (granulocitozele eozinofile).

In reacţiile granulocitare intense pot trece în periferie elemente tinere: mielocite, metamielocite. In asemenea cazuri GA pot depăşi uneori 50.000/mmc: se vorbeşte de reacţii leucemoide, care trebuiesc diferenţiate de veritabilele leucemii.

Granulocitozele neutrofile sînt definite ca o creştere a PN peste 7000/mmc.

Granulocitozele neutrofile

Reprezintă răspunsuri acute sau cronice la diverse agresiuni (infecţioase, toxice, neoplazice etc.):

1. Stimuli fizici sau fiziologici: frig, căldură, aritmii cardiace, efort, convulsii, durere, ovulaţie, sarcină, traumat: m, hipoxie, greţuri, vărsături.

2. Stimuli emoţionali: emoţii intense, pozitive sau negative (teamă, panică, bucurie etc.).

3. Infecţii, mai ales bacteriene, uneori ascunse (abces subfrenic etc.).

4. Afecţiuni inflamatorii: orice inflamaţie organică, indiferent de localizare.

5. Stări alergice.

6. Necroze tisulare (infarct miocardic, pancreatită acută).

7. Boala Hodgkin, cancere (mai ales consecutiv necrozei centrale a tumorii).

8. Medicamente, hormoni, toxice: în primul rînd corticoterapia cronică (a nu se lua aici hiperleucocitoza drept semn al unei infecţii, prin deprimarea apărării!); apoi clorpropamidă, acetilcolina, heparina, digitala, noradrenalina; Pb, Hg, etilen glicol, CO etc.

9. Afecţiuni hematologice: splenectomie, asplenie funcţională, tbc splenică; hemoragiile şi hemolizele acute; reacţii transfuzionale (crioprecipitat), anemia megaloblastică în cursul tratamentului; uneori, foarte rar, o leucemie granulocitară cronică poate debuta cu o neutrofilie.

10. Leucocitoza idiopatică cronică, reacţia leucemoidă neutrofilă ereditară.

N.B. Din cele de mai sus rezultă că, înainte de a categorisi o hiperleucocitoză neutrofilă drept semnul unei infec-

ţii sau inflamaţii (etiologiile cele mai frecvente), se va căuta şi alte cauze care sînt foarte numeroase şi variate,eliminîndu-se determinismele cele mai benigne: o medicaţie sau o cauză fizică ori fiziologică.

### b. Granulocitozele eozinofile

Eozinofilia, considerată ca o creştere a PE peste 450 /mmc, comportă în genere leucocitoze moderate. Dar uneori ele pot da loc la veritabile reacţii leucemoide eozinofile, cu un număr de GA în s.p. peste 20.000-30.000 sau chiar 50.000/mmc şi cu elemente tinere ale granulocitelor respective. Cînd PE depăşesc 1500/mmc timp de peste 6 luni se vorbeşte de sindrom hipereozinofilic.

I. Cauzele eozinofiliilor

1. Parazitoze, mai ales cu trichinoza, strongiloidoza apoi ascaridioza, toxocarioza (larva migrans visceralis), amibiaza, teniaza, echinococoza etc.

2. Afecţiuni alergice: medicamentoase: penicilina, săruri de aur, sulfamide, compuşi iodaţi, meprobamat etc.; febra de fîn, astmul bronşic; infiltratul Löffler, colita ulceroasă; boala Crohn; periarterita nodoasă.

3. Dermatitele (eczeme cronice etc.)

4. Tumori: carcinoame (bronşii, uter, stomac), boala Hodgkin, granulomul eozinofil, sarcoame, histiocitoza X.

5. Eozinofilia ereditară familială

6. Cauze variate: sarcoidoza, radioterapia, boala de iradiere, convalescenţa bolilor febrile, hipoxia, nefropatii cronice.

II. Sindroame hipereozinofilice

Simulează o leucemie cu eozinofile, afecţiune de altfel foarte rară, cele mai multe cazuri publicate fiind în realitate hipereozinofilii secundare, reactive. Nu se va pune diagnosticul de leucemie cu eozinofile decît după eliminarea unei cauze din cele enumerate. Astfel, de ex. într-o parazitoză sau într-o tumoră sau infecţie cronică se pot întîlni eozinofilii de peste 50% cu elemente tinere în s.p. şi cu un număr de GA peste 20-50.000, foarte rar chiar peste 100.000/mmc.

LA cu eozinofile este confundată mai ales cu sindromul

Löffler, care comportă: adeno-splenomegalie, endocardită parietală fibroplastică, insuficiență cardiacă, manifestări pulmonare, pleurale, neurologice.

Este vorba de o fibroelastoză foarte probabil alergică, avînd prognostic infaust și care se ameliorează uneori sub corticoterapie.

In concluzie, eozinofiliile sînt de obicei de origine parazitară sau alergică; restul cauzelor sînt mult mai rare, astfel că identificarea etiologică nu necesită de cele mai multe ori decît o anamneză atentă, apoi un examen clinic și un examen parazitologic.

## LEUCEMIILE ACUTE

Definiție. Leucemiile acute (LA) sînt neoplazii ale organelor hematoformatoare în care stimulul oncogen care provoacă mutația și proliferarea atinge celulele progenitoare ale liniei mieloide și limfoide (mieloblaști, limfoblaști, monoblaști).

Inlocuirea țesutului hematopoietic normal cu proliferarea malignă determină cele 3 complicații majore ale LA: anemia, infecțiile (prin agranulopoeză) și hemoragiile (prin plachetopenie).

Deosebirea biopatologică dintre leucemiile cronice și cele acute constă în faptul că în primele celulele nu-și modifică aspectul morfologic normal, pe cînd în leucemiile acute are loc anaplazia celulelor, adică atipizarea lor, anamorfizarea componentelor celulare, investirea cu stigmate de malignitate.

Clasificație

In funcție de celula proliferantă se disting următoarele tipuri morfologice de LA:

I LA mieloide
- granulocitară
- mielomonocitară
- promielocitară
- eritroleucemia

II LA monocitare - LA monocitară sau monoblastică Schilling

III LA limfoidă - LA limfoblastică
- a) cu celule T
- b) cu celule B

IV LA cu celule nediferențiate

## 1 - L.A. MIELOBLASTICA (LAM)

Mai frecventă la tînăr. Poate însă apare şi la bătrîni precum şi la copil.

Diagnostic

a) Clinic. Altădată debutul LAM era impresionant cu febră înaltă, stare generală profund afectată, paloare intensă, sîngerări, gingivită hipertrofică, adinamie profundă. Acest debut dramatic se întîlneşte actualmente rar. Boala începe de obicei insidios, bolnavul prezentîndu-se sub aspectul unui anemic grav, sau cu un sindrom hemoragic.

In perioada de stare, alături de eventuale oscilaţii subfebrile (pot lipsi!) sau febră, se observă semnele amintite ale substituirii hematopoezei meduloosoase normale:

- semnele anemiei: paloare marcată, dispnee, astenie, tahicardie, sufluri anemice, cefalee, ameţeli;
- semnele agranulocitozei (lipsa granulocitelor adulte): infecţii cu diverse localizări, dar mai ales ulceronecroze grave ale amigdalelor şi mucoasei bucale şi palatine;
- semnele diminuării grave a numărului de plachete: sîngerări cu sedii variate începînd cu gingivoragii şi epistaxisuri şi terminînd cu hemoragii digestive, urinare sau cerebrale (fatale);
- semn negativ important: splina, ficatul şi ganglionii limfatici nu sînt deloc sau sînt puţin mărite; în schimb bolnavii prezintă ca sindrom tumoral, dureri osoase care trădează compresiunea intensă a osului prin proliferarea malignă.

b) Tablou hematologic

- anemie de intensitate de obicei severă, între 1-2 mil/mmc;
- plachetopenie de asemenea severă (uneori sub 2o.ooo sau sub 1o.ooo/mmc);
- hiperleucocitoză variabilă (în medie între 6o-1oo.ooo /mmc);
- în formula leucocitară: mieloblaşti atipici, denumiţi din acest motiv paramieloblaşti, sau promielocite (paramieloblaşti promielocitoizi). In ambele tipuri celulare se găsesc incluziuni roşu- violete sub formă de bastonaşe (bastonaşele

sau corpii Auer). Se găsesc de asemenea granulaţii azurofile în plaje circumscrise în mieloblaştii leucemici, în număr mare, uneori acoperind suprafaţa celulei (alături de numeroşi corpi Auer) în LA promielocitară.

V - "Hiatus leucaemicus": lipsa de maturare (sau maturarea defectuoasă de elemente care se distrug foarte uşor) face ca între mieloblaştii atipici, deci între celulele foarte tinere, şi granulocitele adulte să nu existe în sîngele periferic treptele intermediare de maturaţie (promielocite, mielocite, metamielocite), aşa cum se întîmplă în leucemia granulocitară (sau mieloidă) cronică: acest "gol" poartă numele de hiatus leucemic;

VI - în măduva osoasă găsim o proliferare, de obicei intensă de mieloblaşti atipici (paramieloblaşti) alături de hipoplazia de diverse intensităţi a celor trei serii hematopoietice normale (eritroblastică, granulocitară, megacariocitară).

Diagnosticul diferenţial

Diagnosticul pozitiv în LAM este simplu cînd se găsesc mieloblaşti în sîngele periferic. In formele în care mieloblaştii sînt prezenţi numai în măduva osoasă, puncţia sternală rezolvă diagnosticul diferenţial cu o aplazie medulară care are şi ea în periferie anemie, granulocitopenie şi plachetopenie. Tot puncţia meduloosoasă exclude o eventuală metastazare întinsă a măduvei osoase cu punct de plecare într-un carcinom osteotrop (prostată, sîn, plămîn). De asemenea se găseşte şi carcinomul de origine; în m.o. celulele neoplazice se găsesc în placarde.

o Leucemia promielocitară este o LAM în care mieloblaştii conţin un mare număr de granulaţii azurofile şi corpi Auer (uneori în "snopi", adică în grămezi).

LAP evoluează cu hemoragii grave.

o Leucemia mielomonocitară conţine elemente mixte, cele două celule derivînd dintr-un progenitor comun; faptul pare firesc din punct de vedere biologic avînd în vedere că ambele tipuri de celule (granulocitul şi monocitul) au funcţie în apărare (fagocitoză).

Acest tip de leucemie are de asemenea o evoluţie rapidă.

Prognosticul leucemiilor acute mieloblastice este infaust, ducînd la exitus în cîteva luni. Tratamentele citostatice actuale pot duce la remisiuni de mai mulţi ani chiar, dar fără a se putea afirma încă vindecarea în leucemiile acute.

LEUCEMIA ACUTA LIMFOBLASTICA (LAL)

Spre deosebire de LAM, care predomină la adult, LAL predomină la copil.

Diagnosticul se bazează pe:

-clinic, prezenţa de adenomegalii şi splenomegalie (alături de febră sau stare subfebrilă);

-hematologic, hiperleucocitoză cu predominanţa celulelor limfoide tinere ("limfoblaşti")în formula leucocitară,care invadează şi măduva osoasă, determinînd anemie, granulocitopenie şi plachetopenie, ca şi în LAM; celulele sînt intens pozitive la reacţia PAS.

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu diverse adenomegalii febrile, dar mai ales cu sarcomul leucemizat, în care însă adenomegaliile sînt monstruoase; de asemenea, cu mononucleoza infecţioasă (reversibile însă, chiar în absenţa tratamentului, în 4-6 săptămîni)(pag.336 ). Diversele cauze de pancitopenii centrale sau periferice se vor elimina pe baza puncţiei sternale, care identifică invadarea limfoblastică în LAL.

Prognosticul LAL s-a ameliorat simţitor în urma tratamentelor actuale (peste 90 % remisiuni la copiii cu LAL trataţi cu chimioterapia modernă, supravieţuirea crescînd astfel de la 3 luni la peste 5 ani). Rezultatele sînt astfel net superioare celor obţinute în LAM, încît s-a putut vorbi de "vindecare" în LAL, deşi noţiunea vindecării în LA rămîne încă discutabilă.

ERITROLEUCEMIA ACUTA este o asociere de proliferare malignă a liniei mieloblastice şi a celei eritroblastice, aceasta comportînd de fapt megaloblaşti, de aspect foarte dismorf (paraeritroblaşti). In cazuri rare,proliferarea malignă afectează exclusiv seria eritroblastică (boala DiGuglielmo).

Prognosticul este şi aici infaust.

# TRATAMENTUL LEUCEMIILOR ACUTE

1.-Date generale asupra chimioterapiei antineoplazice.

a.-Clasificarea citostaticelor se poate face, în funcție de structura chimică, modul și momentul de acțiune, în următoarele categorii:

1.-agenții alkilanți: acționează pe întreaga durată a ciclului celular prin inhibarea duplicării ADN și a biosintezei proteinelor ("agenți dependenți de ciclu"). Se cunosc trei grupe: a.-derivații de azotiperită: ciclofosfamidă (pulbere inertă, care se activează la nivel hepatic, prin acțiunea fosfatazelor și fosfamidazelor; utilizare preferențială: în tratamentul limfoamelor maligne și al leucemiei acute limfoblastice); clorambucil (Leukeran: tratament de elecție al LLC); levofalan (Melphalan, Alkeran: tratament de elecție în mielomul multiplu); b.-etilen-imine(Thio-TEPA, TEM, Trenimon -mai puțin utilizați în prezent); c.-esteri sulfonici (Busulfan, Citosulfan, Myleran: tratament de elecție al LGC);

2.-metil-hidrazina (Procarbazină,Natulan): acționează în faza S a ciclului celular printr-un mecanism complex, în mare parte necunoscut. Face parte în mod obligatoriu din polichimioterapia bolii Hodgkin;

3.-inhibitorii mitozelor (acționează în faza M a ciclului celular): a.-colchicina(nu se mai utilizează în tratamentul hematosarcoamelor); b.-alcaloizii de Vinca Rosea: Vinkristin (fl. a 0,5 mg: tratament de elecție al LA limfoblastice; tratamentul cazurilor de purpură trombocitopenică idiopatică rezistente la corticoterapie; pentru sincronizare, în protocolul terapeutic al leucemiilor acute nelimfoblastice și limfoamelor maligne); Vinblastin (fl. a 5 mg: tratament de elecție în boala Hodgkin); Vindésine (ultima resursă terapeutică în leucemia acută limfoblastică); c.-alcaloizii de Podophyllum peltatum: VP-16.213 (Vépéside-Sandoz: singura resursă terapeutică în proliferările monocitare), VM-26 (uneori utilizată în tratamentul bolii Hodgkin);

4.-antimetaboliții( acționează în faza S și $G_2$ a ciclului celular): a.-antifolice: metotrexat(în proliferările eritrocitare; în chimioterapia intrarahidiană); b.-antipurine

( 6-MP= Purinethol: tratamentul de întreţinere al leucemiei acute limfoblastice şi leucemiei acute promielocitare); c.-antipirimidine( 5-FU: în carcinoamele digestive; Citozin-arabinozidul,Cytosar: tratamentul de elecţie al leucemiilor acute nelimfoblastice);

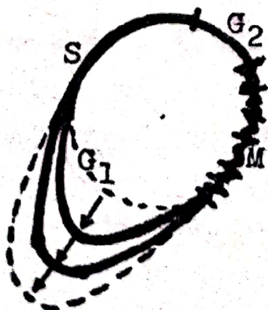
5.-antibiotice(acţionează pe întreaga durată a ciclului celular): Daunorubicina (Cérubidine: tratamentul specific al leucemiei acute promielocitare); Adriamicina, Adriblastina (în tratamentul limfoamelor maligne),Bleomicina (în carcinoamele digestive şi pulmonare);

6.-hormoni: prednisonul(specificitate de acţiune: în proliferările limfocitare); estrogenii (dietil-stilbestrolul= Distilbène: în carcinomul de prostată); androgeni şi antiestrogeni etc.;

7.-enzime: L-asparaginaza (Crasnitin: inhibă sinteza de proteine la nivelul limfoblaştilor patologici);

8.-alte citostatice, cu mecanism de acţiune complex sau necunoscut: MGAG(metil-glioxal: în tratamentul de întreţinere al leucemiilor acute nelimfoblastice).

b.-Principiile chimioterapiei antineoplazice sînt: 1.-sincronizarea ciclului celular; 2.-recrutarea celulelor aflate în fază latentă ($G_1$-lung); 3.-protecţia capitalului hematopoetic (celule-tulpină în $G_o$). Modalitate de realizare: polichimioterapia secvenţială(asocieri de citostatice care intervin blocînd trepte enzimatice succesive), aplicată discontinuu. Explicaţie: fazele ciclului celular sînt: $G_1$ (de la termenul englez "gap"=gaură, în sensul absenţei sintezei de ADN)= = perioada de repaos postmitotic; S=perioada de sinteză a ADN; $G_2$=perioada premitotică şi M=mitoza. In funcţie de momentul de acţiune, citostaticele sînt: a.-eficiente pe toată durata ciclului celular; b.-dependente de o anumită fază a ciclului celular. In ambele cazuri însă, celulele aflate în proliferare rapidă sînt cele mai sensibile la acţiunea citostaticului, deci tratamentul distruge deopotrivă celulele tumorale şi cele normale cu ciclu scurt (toxicitate hematopoetică). Citostaticele disponibile în



prezent nu acţionează asupra celulelor în repaos. Deci, teoretic, sînt cruţate atît celulele normale aflate în $G_0$, cît şi celulele tumorale, pentru care nu există $G_0$ propriu-zis, ci o fază $G_1$ foarte lungă. Pe măsură însă ce se distrug celulele aflate în curs de proliferare, noi celule din $G_0$ şi $G_1$-lung intră în compartimentul de diviziune şi cad sub incidenţa drogului. Fenomenul este cunoscut sub numele de "recrutare". Favorabil în privinţa terapiei proliferării maligne, fenomenul este redutabil pentru capitalul hematopoetic. In consecinţă, se impune administrarea drogurilor ciclo-şi fazo-dependente în doza maximă tolerată, la intervale relativ mari, deci adoptarea schemelor discontinui, chiar în afecţiunile în care tradiţia pare să consacre terapia continuă (leucemia limfatică cronică, leucemia granulocitară cronică). Schemele discontinui afectează preferenţial celulele maligne, diminuînd semnificativ riscul aplaziei medulare toxice."Sincronizarea" celulelor tumorale este un alt principiu al chimioterapiei moderne: citostaticele dependente de fază (de ex.,Vincristina) determină acumularea celulelor la "frontiera" fazei pentru care drogul este activ, iar după încetarea acţiunii acestuia, "cohorta celulară" începe să se dividă sincron. Fenomenul de sincronizare persistă timp de cîteva cicluri celulare şi determină creşterea eficienţei drogurilor care acţionează în altă fază a ciclului celular.

2.-Tratamentul leucemiilor acute.

Se desfăşoară în trei faze: 1.-inducţia remisiunii complete: constă în aplicarea a două-trei cure de atac, la intervale determinate de timpul de dublare a populaţiei patologice şi toleranţa hematologică. Remisiunea completă se defineşte clinic prin revenirea la normal a stării generale iar hematologic, prin reducerea procentului de blaşti+promielociţi (în funcţie de tipul citologic al leucemiei) sub 10% ; 2.-faza de consolidare(facultativă): după obţinerea remisiunii complete, se repetă încă trei cure (în medie), de acelaşi tip şi la acelaşi interval ca în faza de inducţie; 3.-tratamentul de întreţinere: se aplică acelaşi protocol de inducţie sau scheme terapeutice diferite, la intervale relativ mari (peste o lună) timp de doi ani, eventual urmate de imunoterapie, sub control periodic al hemoleucogramei şi mielogramei.

a. Tratamentul leucemiei acute limfoblastice (LAL).

Citostaticele de elecţie sînt: prednison, (PDN), Vinkristin (VCR), L-asparaginaze (Crasnitin).

a.-inducţia remisiunii: se administrează PDN 40 mg/m$^2$/zi şi VCR 1,5 mg/m$^2$/ o dată pe săptămînă (fără a depăşi 2 mg.doză totală pentru o administrare: pericol: ileus paralitic, paraplegie), timp de o lună. Dacă s-a obţinut remisiunea completă, administrarea de VCR se sistează brusc, iar PDN se reduce şi se întrerupe în decurs de cîteva zile;

b.-profilaxia infiltraţiei leucemice a SNC: imediat după obţinerea remisiunii complete se începe iradierea craniană pînă la $C_2$ (2400 R doză totală/ 2 cîmpuri laterale, în decurs de 2 săptămîni jumătate). Concomitent, se administrează 6 injecţii intratecale de metotrexat (preparat special, fără stabilizatori) în doză de 5 mg/m$^2$/injecţie, două administrări pe săptămînă;

c.-chimioterapia de întreţinere: se administrează 6-MP (Purinethol) 25-50 mg/m$^2$/zi per os şi metotrexat 10-15 mg pe m$^2$/săptămînă, per os, timp de aproximativ 2 ani, adaptînd dozele în funcţie de toleranţa hematologică, hepatică şi neurologică;

d.-imunoterapia: se aplică după chimioterapia de întreţinere şi constă în administrarea de BCG 3 f./săptămînă, prin scarificare. Durata imunoterapiei: 3-5 ani.

Rezultate: cu protocolul menţionat, se obţine remisiune completă în 96-100 % din cazuri (cu excepţia formei prolimfoblastice, în care rata remisiunii complete nu depăşeşte 37%).

Dacă în momentul diagnosticului, numărul de GA depăşeşte 100.000/mmc, există pericolul morţii subite prin infiltrarea SNC(sau CIVD cu localizare encefalică ?), deci se impune administrarea unei doze iniţiale de 800 R pe două cîmpuri craniene (pînă la $C_2$) concomitent cu chimioterapia de inducţie.

Dacă nu s-a obţinut remisiunea cu protocolul menţionat (PDN,VCR în cura de atac) sau dacă apar recăderi rezistente la tratament, se asociază adriamicină, daunorubicină, L-asparaginază, se poate aplica protocolul secvenţial cu vincristină-citozin-arabinozid sau se recurge la monoterapia cu Vindesine. ADL VCA V

b.-Tratamentul leucemiilor acute nelimfoblastice.

1.-inducţia: redăm două scheme mai frecvent utilizate:

-schema POMP (Frei şi Freireich, 1965):

P = Prednison : 200 mg/zi, per os, timp de 5 zile;
O = Oncovin (vincristină): 2 mg i.v. în prima zi;
M = Metotrexat ( 7,5 mg/mp/zi timp de 5 zile, administrat iv
P = Purinethol (500 mg/mp/zi per os, timp de 5 zile;

-schema COAP (Whitecar şi col., 1970):

C = Ciclofosfamidă, 100 mg/mp/zi, per os, timp de 5 zile;
O = Oncovin (Vincristin) 2 mg i.v. în ziua I-a;
A = Arabinozil-citozina (Cytosar) 100mg/mp/zi,iv(im)x 5 zile
P = Prednison 200 mg/zi per os, timp de 5 zile.

2.-consolidarea sau intensificarea inducţiei: schema POMP se repetă în 5 cure, una după alta, la interval de 9-13 zile, iar schema COAP, în 6 cure, timpul între cure variind în funcţie de toleranţa hematologică;

3.-tratamentul de întreţinere: se poate administra o nouă asociere sau aceeaşi cură de atac, la intervale de 1-2 luni, timp de doi ani, urmată eventual de imunoterapie.

Controlul eficienţei menţinerii remisiunii şi a eventualelor recăderi se face prin hemograme şi mielograme lunare în primul an, apoi la 4 luni, timp de 5 ani.

In funcţie de aspectul citologic, sînt de remarcat următoarele particularităţi în tratamentul leucemiilor acute nelimfoblastice:

1.-leucemia acută promielocitară: fără tratament, exitus în trei zile de la diagnostic, prin CIVD; tratamentul constă în: administrare de heparină 2-3 U/Kgc/zi pînă la dispariţia produşilor de degradare ai fibrinogenului şi normalizarea fibrinogenului, TQ şi trombocitelor, concomitent cu transfuzii de concentrat plachetar şi Cérubidine (citostatic specific !) 2-4 mg/Kgc/zi timp de trei zile. După o pauză de cel puţin 4 zile, în funcţie de toleranţa hematologică, se reia citostaticul, pînă la obţinerea remisiunii complete, fără a depăşi doza totală de 35 mg/Kgc(necroză miocardică).Rezultate: dacă s-a depăşit perioada primelor 6 luni (grevată de riscul infecţiilor pe fondul aplaziei medulare), durata de supravieţuire este identică unui congener normal.

2.-tratamentul leucemiei acute monocitare (tip Schilling) şi mielo-monocitare (tip Naegeli) necesită asocierea de VP-16.213 (Vépéside-Sandoz), singurul citostatic activ pe seria monoblastică.

# PATOLOGIA ŢESUTULUI LIMFOID

## DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL AL ADENOMEGALIILOR

### I.-Adenomegalii nemaligne

#### A.-Inflamatorii

1.-Adenite nespecifice: a) reacţii limfoganglionare satelite la inflamaţii sau supuraţii de vecinătate; uşor de recunoscut prin caracterul dureros şi prezenţa focarului inflamator cauzal; uneori adenomegaliile inflamatorii pot supura şi fistuliza; b) există adenite nespecifice cronice după inflamaţii acute de vecinătate(inghinal, submandibular).

2.-Adenite tbc: aproape totdeauna cervicale, în lungul sternocleidomastoidianului. Foarte rar generalizate. Rar mediastinale. Ganglionii sînt nedureroşi, neaderenţi. Clasic, fistulizează; actualmente însă, foarte rar. Diagnosticul: biopsie ganglionară.

3.-Adenite virotice. Adenovirozele sînt foarte frecvente actualmente. Ganglionii sînt uşor dureroşi, neaderenţi, de mărime medie, de cele mai multe ori cu localizare cervicală. Deseori se însoţesc de alte manifestări "virale"(de ex.,"viroză respiratorie").Cedează spontan sau după Tetraciclină (10 zile 2 g/zi, apoi 5-10 zile cîte 1,5 g/zi).Bioptic:reacţie nespecifică, cu păstrarea structurii ganglionare.

4.-Mononucleoza infecţioasă: febră, angină, disfagie, adenosplenomegalie, aspect hematologic caracteristic(p.336), anticorpi heterofili prezenţi (reacţia Paul Bunell-Hăngănuţiu).

5.-Adenite alergice.Se însoţesc şi de alte manifestări alergice, regresează odată cu acestea; ganglionii sînt dureroşi, biopsia poate crea uneori confuzie prin caracterul foarte tînăr al celulelor reactive, comportînd un aparat nucleolar dezvoltat.

6.-Limfocitoza infecţioasă acută: afecţiune virală cu debut febril, dar apoi afebrilă;eventual, exantem, traheobronşită, conjunctivită, angină, uneori chiar semne encefalitice sau meningitice;adenomegalii moderate, generalizate, rareori şi splenomegalie; GA crescute: 20-30.000, dar uneori pînă la

120.000/mmc cu limfocitoză pînă la 95%, precum şi eozinofilie. Apare la copii şi tineri. Factorul epidemiologic şi regresarea spontană în 4-6 săptămîni pun diagnosticul.

7. Bruceloză: ganglioni mici, dureroşi, febră ondulantă, r. Wright şi IDR la brucelină pozitive.

8. Toxoplasmoza. Adenopatii mici, evoluţie cronică de lungă durată, la copil şi adolescent. De obicei asimptomatică. Diagnosticul: testul de liză al toxoplasmelor (Dye Test). Tratament: Spiramicină + Sulfadiazină. Afecţiunea este în general foarte benignă (forma congenitală este mult mai gravă).

9. Actinomicoza: identificarea agentului cauzal în puroiul limfoganglionar.

B. Alte etiologii

1. Colagenoze (LED,PAN): adenomegalii discrete sau moderate, indolore, generalizate, asociate de obicei cu splenomegalie. Diagnosticul se pune în context cu restul atingerilor multiviscerale (vezi "Colagenozele").

2. Sarcoidoza (boala Besnier Boeck-Schaumann): adenomegalii localizate sau generalizate, indolore, neaderente, simetrice, de dimensiuni medii; există atingere organică multiplă. Dg.: testul Kweim, biopsie ganglionară (granulom sarcoid) (vezi p. 239 ).

3. Tezaurismoze, mai ales boala Gaucher: ganglioni mici, generalizaţi. Puncţia meduloosoasă sau splenică pune în evidenţă celule caracteristice care tezaurizează diverse lipide, în boala Gaucher, glucocerebrozide.

II. Adenomegalii maligne

1. Leucemia limfatică cronică: evoluează afebril; adenomegalii generalizate, simetrice, de consistenţă moale, nedureroase, neaderente între ele şi de tesuturile din jur, deci neinvadante, nu ulcerează; mediastinul este prins uneori foarte tîrziu sau deloc; uneori splenomegalie.

Hematologic: hiperleucocitoză (100-200.000/mmc, în medie) cu limfocitoză peste 80-90%, limfocitele avînd aspect morfologic normal; măduva osoasă cu puternică infiltraţie limfocitară.

2. Boala Hodgkin: macropoliadenopatie febrilă, la început localizată, apoi generalizată, asimetrică; ganglionii sînt

neaderenţi, nedureroşi, nu ulcerează, au consistenţă cartilaginoasă; mediastinul prins adeseori precoce; splenomegalie frecventă în evoluţie. Dg.de certitudine: identificarea celulei Sternberg şi a granulomului hodgkinian la biopsia ganglionară.

3.-Limfosarcomul şi imunoblastosarcomul: adenomegalii febrile, de obicei monstruoase, la început localizate(în primul rînd cervical), ulterior generalizate (sarcomatoza Kundrat), ganglioni duri, dureroşi, aderenţi între ei şi de planurile vecine, determină compresiuni şi modifică tegumentul (eritem, posibilă fistulizarea).

Diagnostic: biopsia ganglionară identifică proliferarea monstruoasă, mai rar mixtă, de celule limfoide(limfoblaşti, imunoblaşti) cu aspect atipic.

4.-Macroglobulinemia esenţială(boala Waldenström): adenomegalie generalizată (în 10-30 % din cazuri), febrilă, însoţită de sindrom hemoragic de tip vascular (purpură cutanată mai ales la membrele inferioare şi artralgii); biologic: VSH foarte crescut, hipergamaglobulinemie (3o-4o-6o g%o) corespunzînd creşterii de IgM.

5.-Metastaze generalizate: ganglioni foarte duri, aderenţi, indolori (foarte rar pot ulcera); se găseşte neoplasmul de origine. Biopsia ganglionară identifică metastazele.

Etiologia adenomegaliilor după localizare (în ordinea aproximativă a frecvenţei):

A.-Adenomegalii localizate

1.Cervicale: adenite nespecifice, adenite virale, alergice, tbc, boala Hodgkin, metastaze carcinomatoase, limfom malign nehodgkinian (sarcoame), mononucleoza infecţioasă; rare: bruceloză, tularemie, actinomicoză.

2.Axilare: adenite nespecifice,metastaze(sîn,vîrful plămînului).

3.Inghinal: adenite nespecifice;metastaze, lues, şancru moale, boala Nicolas-Favre.

4.Mediastinale: boala Hodgkin, sarcoame, metastaze de carcinom brongic sau esofagian, tbc, sarcoidoză.

5.Abdominale:boala Hodgkin, sarcoame, mai rar LLC, boala Waldenström.

B. Adenomegalii generalizate: leucemia limfatică cronică, boala Hodgkin, sarcoame, stări alergice, mononucleoză infecţioasă, leucemii acute, metastaze ganglionare generalizate, tuberculoză, sarcoidoză, boala Waldenström,colagenoze; rare: histoplasmoză, toxoplasmoză, limfocitoza infecţioasă cronică benignă, tezaurismoze.

# MONONUCLEOZA INFECȚIOASA

Definiție: boală infecțioasă acută, determinată de virusul Epstein-Barr, mononucleoza infecțioasă se caracterizează clinic prin febră, disfagie, adenopatii latero-cervicale și spleno-hepatomegalie tranzitorie, hematologic prin creșterea numărului de limfocite și monocite în sîngele periferic peste 4.500/mmc cu apariția de celule atipice (peste 1.500/mmc în valoare absolută), iar serologic, prin prezența de anticorpi heterofili și anticorpi specifici anti-virus Epstein-Barr.

Cadru nosologic. Virusul Epstein-Barr (EB) aparține grupului de virusuri herpetice (cu miez de ADN). Rolul său în etiologia afecțiunii este susținut de argumente imuno-bacteriologice: absența Ac.anti-virali determină susceptibilitate crescută la mononucleoză infecțioasă; în cursul îmbolnăvirii, se poate izola virusul din faringele pacienților, iar după episodul acut se constată apariția Ac.anti-EB care asigură imunitate de durată (practic, toată viața). Afecțiunea se întîlnește cu maximă frecvență între 15-20 ani și predomină în lunile octombrie și ianuarie-aprilie. Existența stării de "purtător sănătos" de virus EB (care durează aproximativ 1 an de la episodul acut) și a formelor inaparente de boală, sau greșit diagnosticate drept "viroze respiratorii" face dificilă aprecierea gradului și modului de contagiozitate, dar în general se admite transmiterea virusului pe cale orală. Patogenia afecțiunii este incomplet elucidată: se pare că virusul EB se localizează la nivelul limfocitului B, determină modificarea acestuia (rezultînd celulele atipice caracteristice episodului acut) care antrenează răspunsul prompt al limfocitului T (uneori pînă la epuizarea sa) în vederea eliminării clonei patologice. Consecutiv acestui efort, imunitatea celulară apreciată prin teste cutanate, testul transformării limfoblastice și determinarea procentuală a rozetelor E apare deprimată. Celulele atipice dispar odată cu vindecarea, dar virusul EB persistă sub formă latentă în țesutul limfatic timp indefinit (ani de zile).

Diagnostic pozitiv: 1.-clinic, după o perioadă de incubație între 30-50 de zile se constată triada caracteristi-

că: febră, adenopatii latero-cervicale, disfagie. Febra prezintă fluctuaţii mari în cursul zilei (în general cu remisiune matinală), este precedată de frisoane şi însoţită de stare de curbatură, astenie, transpiraţii profuze. Adenopatiile pot fi localizate (latero-cervicale) sau generalizate şi nu au tendinţă la supuraţie. Disfagia corespunde unei faringo-amigdalite exsudative, uneori cu formare de false membrane, ulceraţii, hemoragii. La triada caracteristică se adaugă, în ordinea descrescîndă a frecvenţei: spleno-hepatomegalie, exantem, peteşii la nivelul vălului palatin, icter sclero-tegumentar, iar în cazuri rare, diverse sindroame hematologice (anemie hemolitică, trombocitopenie), afectare cardiacă (miocardită, pericardită), fenomene neurologice, paralizie respiratorie;

2.-tabloul biologic relevă modificări caracteristice mononucleozei infecţioase: a.-prezenţa modificărilor hematologice: numărul leucocitelor, care la debut apare normal sau uşor scăzut, urcă la sfîrşitul primei săptămîni pînă la 10-20.000/mmc (rareori, 30-80.000/mmc), predominant pe seama limfocitelor şi monocitelor, care depăşesc 50 % (în valoare absolută, obligatoriu peste 4.500/mmc). Concomitent, se remarcă apariţia de limfocite atipice (cel puţin 10 % - sau, în valoare absolută, 1.500/mmc), de dimensiuni mari, cu nucleul lobulat sau ancoşat, uneori "în potcoavă", situat central sau excentric, cu reţeaua de cromatină densă şi nucleoli mari, albaştri. Citoplasma este bazofilă, vacuolată, uneori "spumoasă" (în totalitate, aspectul este evocator pentru imunoblast). Celulele atipice se întîlnesc în sîngele periferic, exsudatul faringo-amigdalian, LCR, limfoganglioni. Uneori se asociază semne de hemoliză latentă sau manifestă clinic; b.-decelarea virusului EB se poate face în perioada acută din exsudatul faringian, iar după vindecare, din culturile de limfocite; c.-prezenţa de anticorpi heterofili în serul pacienţilor, care determină aglutinarea hematiilor de berbec (reacţia Paul-Bunnell-Deichert-Hăngănuţiu), de cal sau de bou, la un titru peste 1/40 permite diagnosticul în peste 95 % din cazuri; alte teste (evidenţierea Ac.specifici anti-EB) sînt laborioase şi nu au intrat în practica curentă; d.-alte mo-

dificări biologice, quasi-constante, sînt: prezența sindromului de hepatocitoliză (creșterea TGP,TGO, LDH, OCT în ser, la valori moderate) și sindromul de colestază intrahepatică;

3.-histologic, se constată proliferare pleomorfă limfocitară, în ganglioni, splină, amigdale și măduva osoasă, uneori cu constituire de mici granuloame, cu proliferare histiocitară asociată.

In concluzie: diagnosticul pozitiv= triada clinică(febră, adenopatii, disfagie)+ spleno-hepatomegalie + + limfocitoză peste 4.500/mmc cu celule atipice peste 1.500 pe mmc + reacția Paul-Bunnell pozitivă la un titru peste 1/40.

Diagnosticul diferențial se face clinic, cu anginele exsudative (precizarea diagnosticului se face prin examen bacteriologic, leucogramă și anticorpi heterofili);cu mononucleoza citomegalică (se decelează virusul citomegalic în sînge și urină); cu hepatita virală (testele de hepatocitoliză în evoluție, context epidemiologic).

Tratamentul mononucleozei infecțioase este simptomatic: izolarea bolnavului; repaus la pat; administrare de Aspirină 2-4 g/24 h, gargară bicarbonatată, eventual tratament hepatoprotector (Essentiale, Complex B). Corticoterapia (PDN 1 mg/Kgc/zi, scăzînd doza cu 5 mg la 5 zile) este indicată 1.-în obstrucțiile căilor aeriene superioare; 2.-în afectarea SNC; 3.-în cazul sindroamelor hemolitice sau hemoragiilor prin trombocitopenie. Tratamentul chirurgical (splenectomie) se efectuează exclusiv în rupturile de splină.

Prognosticul imediat este benign în 95 % din cazuri, vindecarea producîndu-se în 2-3 săptămîni. Exitusul poate apare secundar complicațiilor neurologice sau hemoragiilor masive prin ruptură de splină ignorată.

Prognosticul îndepărtat rămîne însă rezervat: persistența indefinită a virusului EB în limfocitele B, aparent sănătoase, precum și izolarea sa din culturile de țesuturi ale pacienților cu boală Hodgkin, limfom Burkitt, carcinom nazo faringian (NPC) și uneori, leucemii, sarcoidoză, LED pune problema interrelației etio-patogenice cu mononucleoza infecțioasă.

Argumentele în favoarea rolului virusului EB în geneza Bolii Hodgkin sînt următoarele: 1.-existența mononucle-

ozei infecţioase în APP şi AHC ale pacienţilor cu boala Hodgkin; 2.-într-un studiu de anvergură (pe 90.000 de cazuri), Rosdahl şi colaboratorii arată că pacienţii cu mononucleoză infecţioasă au "şanse" semnificativ crescute faţă de restul populaţiei de a dezvolta boala Hodgkin în următorii 10 ani; 3.-celula Hodgkin (element citologic mononucleat, precursor al celulei Sternberg-Reed) este identic morfologic cu celulele atipice din mononucleoza infecţioasă; 4.-atît în mononucleoza infecţioasă, cît şi în boala Hodgkin, imunitatea celulară este deprimată, limfocitul T fiind "suprasolicitat" de eliminarea clonei patologice (limfocitul B transformat); 5.-în serul pacienţilor cu boala Hodgkin, dar şi al anturajului (inclusiv personalul medical) s-au decelat valori crescute ale Ac anti-virus EB; 6.-quasi-experimental, s-au citat cazuri de boală Hodgkin cu evoluţie rapid letală la persoanele care studiau un ultrafiltrat ganglionar cu aspect viral, provenind de la pacienţii cu boală Hodgkin. La acestea, se adaugă argumentele în favoarea originii infecţioase a bolii Hodgkin: 1.-s-au citat "explozii epidemiologice" de BH în colectivităţi închise; 2.-prognosticul BH este determinat de capacitatea de răspuns imun a organismului (cantitatea de limfocite din granulom); 3.-simptomatologia clinică şi anemia feriprivă din BH sugerează caracterul inflamator al afecţiunii.

Argumentele în favoarea originii virale (EB) a limfomului Burkitt şi carcinomului nazo-faringian sînt similare, infecţia evoluînd însă pe un teren genetic şi în condiţii de climat particulare.

Datele de mai sus par însă incerte: unii autori sugerează ipoteza că virusul EB ar fi un "pasager inocent" în cursul afecţiunilor menţionate.

In aceste condiţii se impune: I.-decelarea promptă a cazurilor de mononucleoză infecţioasă şi izolarea acestora; II.-la pacienţii cu mononucleoză infecţioasă în APP: evitarea circumstanţelor care ar putea declanşa multiplicarea virusului EB aflat în stare latentă în ţesutul limfatic (radiaţii ionizante, poluanţi, tratamente imunodepresoare intempestive); 2.-tratament prompt antibiotic al infecţiilor; 3.-supravegherea imunobiologică (rozete E, transformare Lb, imunoelectroforeză) şi eventual, tratament de reglare sau substituţie imunologică (Levamisol, gamma-globuline).

## L I M F O A M E   M A L I G N E

In ultimele două decenii s-au produs schimbări fundamentale în concepţiile asupra limfocitului şi asupra limfoamelor maligne, şi aceasta consecutiv introducerii criteriului imunologic.

Clasic, se admitea că limfocitul derivă dintr-o celulă mai tînără limfoblastul, acesta la rîndul său derivînd dintr-o celulă tulpină denumită celula reticulară. Conform acestei scheme de diferenţiere se distingeau trei ordine de proliferări maligne limfoide: reticulosarcom, sarcom limfoblastic şi sarcom limfocitar.

Premisele noilor concepţii asupra limfoamelor maligne

1. Clasic, celula "reticulară" definea o celulă multipotentă, ea fiind considerată celula tulpină (stem-cell) din care se afirma că derivă: seriile hematopoietice, linia histiomonocitară şi celulele de susţinere ale ţesutului conjunctiv. Or, recent i-au fost retrase celulei reticulare (CR) aproape toate aceste funcţii. Astfel: a) CR nu mai este considerată celula tulpină a hematopoiezei, locul ei fiind luat de o celulă "limfoidă"; b) Macrofagele histiomonocitare nu derivă din CR, ci aparţin unui domeniu celular separat, sistemul fagocitelor mononucleare, histiocitul fiind monocitul fixat în ţesuturi; c) celulei reticulare i se neagă de asemenea rolul în geneza celulelor de susţinere (fibroblast etc.). Astfel actualmente termenul de celulă reticulară este rezervat numai pentru celulele dendritice din foliculii ganglionari.

In aceste condiţii vechiul termen de reticulosarcom s-a restrîns considerabil (majoritatea autorilor nu-l mai utilizează), locul său fiind luat de sarcomul imunoblastic şi sarcomul histiocitar.

2. In ceea ce priveşte limfocitul următoarele noţiuni noi stau la baza actualelor concepţii şi clasificaţii privind limfoamele maligne:

a) Limfocitul constituie celula centrală în apărarea imunitară. El nu mai este considerat o celulă finală ajunsă prin urmare la termenul evoluţiei ei morfo-funcţionale, ci o

celulă potențială "dormantă" capabilă să se transforme sub un stimul antigenic într-o celulă cu caractere tinere (dimensiuni mari, citoplasmă bazofilă, nucleoli, rețea de reticulină fină), denumit imunoblast. Este aşa numita transformare blastică. Limfoblastul ar fi o etapă intermediară situată între limfocit şi imunoblast. Limfocitul, limfoblastul şi imunoblastul constituiesc momente funcţionale de ordin imunologic şi nu etape de maturare a liniei limfoide.

b) Există două sisteme limfoide principale: T şi B, a căror definire se face prin metode imunologice. (Ar exista şi un al treilea sistem, cu celule "null", în sensul că nu pot fi identificate cu ajutorul markerilor actuali pentru celulele T şi B).

Limfocitul T (timic) constituie vectorul imunității celulare (de pildă reacţiile de tip întîrziat, precum IDR la tuberculină). Reprezintă 7o-8o% din limfocitele circulante. Limfocitul $T_1$ evoluează către imunoblastul T şi apoi către limfocitul $T_2$, dotat cu memorie imunitară. Printre funcţiile limfocitului T figurează: funcţie citotoxică pentru celulele ţintă (inclusiv tumorale), rol ajutător ("helper") pentru celula B în cooperare imunitară; limfocitul T răspunde de reacţia grefă-contra-gazdă şi de fenomenul de respingere a grefei etc.

Limfocitul B (originea denumirii: bone morow = măduvă osoasă, sau bursa lui Fabricius) constituie 2o-25% din limfocitele sîngelui circulant şi este suportul imunităţii umorale, adică formează anticorpi. Limfocitul B, sub stimul antigenic, se transformă în imunoblast (după o etapă intermediară de limfoblast) şi apoi în plasmocit, care este celula efectoare, adică secretantă de anticorpi (imunoglobuline).

In procesul imunitar, sistemul limfoid T şi B cooperează între ele şi cu macrofagul. Acesta din urmă are rolul de a prelucra şi prezenta informaţia antigenică celulei T (prin fenomenul de emperipoleză), cu ajutorul pseudopodelor dendritice. La rîndul său, celula T, care se transformă în celulă cu memorie, prezintă antigenul tratat sub formă de "superantigen" celulei B. Limfocitul B se transformă în plasmocit, secretînd imunoglobuline, adică anticorpi.

CLASIFICATIA LIMOAMELOR MALIGNE (LM)

Există actualmente o puzderie de clasificaţii ale LM, din cauza discuţiilor teoretice interminabile asupra originii şi funcţiei diverselor elememte celulare care intră în componenţa acestor tumori. Tinînd cont de premisele amintite mai sus, LM pot fi clasificate astfel: se disting mai întîi două mari clase: limfoame maligne hodgkiniene şi LM nehodgkiniene. Intrucît boala Hodgkin va fi tratată separat, ne vom referi aici numai la LM nehodgkiniene. In funcţie de elementul proliferant, adică de celula limfoidă care suferă mutaţia oncogenă, se disting:

1. Limfosarcom (sau LM) limfocitoid sau cu celule mici: reprezintă proliferarea celulei limfoide mici de tip B. Mycosis fungoides şi boala Sézary constituie două forme particulare de limfoame maligne cu limfocit T.

2. Limfoblastosarcom (sau LM limfoblastic): este de obicei cu celule T.

3. Imunoblastosarcom: este de obicei cu celule B şi cuprinde cea mai mare parte a cazurilor clasificate pînă de curînd sub termenul de "reticulosarcom".

4. Mielomul: proliferarea plasmocitelor (acestea derivă din limfocitul B secretat de Ig).

5. Sarcomul limfoplasmocitar (de origine B, cu celularitate mixtă). Aici se clasează macroglobulinemia esenţială (boala Waldenström) şi boala lanţurilor grele.

6. Sarcomul histiocitar (sau LM histiocitar) reprezintă proliferarea malignă a histiomonocitului care aparţine, după cum am menţionat, sistemului fagocitelor mononucleate. Acest sarcom aparţinea şi el altădată "reticulosarcoamelor".

7. Limfoame maligne (sau sarcoame) inclasificabile. Aici intră LM sarcomatoase care nu pot fi incluse morfologic şi imunologic în una din grupele amintite. Unii autori rezervă numai pentru acest grup termenul de reticulosarcom.

Clasificaţia limfoamelor maligne nehodgkiniene.

1. Limfocitosarcom (proliferarea celulelor B)
2. Limfoblastosarcom (proliferarea celulelor T)
3. Imunoblastosarcom (B)

4. Plasmocitom (B)
5. Sarcomul limfoplasmocitar (B) (boala Waldenström, boala lanţurilor grele)
6. Sarcom histiocitar (sistemul macrofagelor mononucleate)
7. Sarcoame inclasabile (Reticulosarcom?)

Toate limfoamele maligne pot leucemiza, adică îşi pot trimite celula în sîngele periferic, mai ales sarcomul limfoblastic cu celulă T. Acesta realizează o entitate clinică particulară - leucosarcomatoza Sternberg, care evoluează în doi timpi: A în prima fază, apar ademonegalii monstruoase, mai ales mediastinale. B Din această tumoră mamă, în faza a II-a de leucemizare, pleacă celulele ce invadează măduva osoasă şi sîngele periferic. Celulele sînt foarte dismorfe, atestînd o înaltă malignitate.

CLINICA LIMFOAMELOR MALIGNE

Limfosarcomul, imunoblastosarcomul, sarcomul histiocitar şi aşa numitul "reticulosarcom" se caracterizează clinic prin febră şi adenomegalii, la care se poate adăuga splenomegalie, mai rar hepatomegalie, pleurezii, de obicei hemoragice.

Adenomegaliile sarcomatoase debutează de obicei cervical şi apoi se extind axilar, mediastinal, inghinal, mezenteric. Ganglionii sînt duri, de obicei dureroşi, aderenţi de planuri şi între ei făcînd masă compactă şi exersînd compresiuni pe formaţiile din jur (nervi, vase); pot modifica tegumentul determinînd eritem, iar apoi pot ulcera şi fistuliza.

Diagnosticul limfoamelor maligne

In afară de criteriul clinic, diagnosticul LM utilizează examenul histopatologic care precizează celula malignă proliferantă (celulă limfoidă mică, limfoblastul, imunoblastul, plasmocitul, histiomonocitul) precum şi markerii imunologici care vor preciza apartenenţa la sistemul limfoid B sau T. Metodele curente sînt: a) pentru celula T, identificarea imunologică se face prin metoda rozetelor (formarea de rozete cu eritrocite de oaie); b) pentru celula B, identificarea se face cu ajutorul imunofluorescenţei şi imunoperoxidazei care evidenţiază secreţia de imunoglobuline.

Diagnosticul diferenţial al adenomegaliilor din limfoamele maligne ( a se vedea pag. 333).

Tratamentul limfoamelor maligne nehodgkiniene

Tratamentul sarcoamelor limfocitare, limfoblastice, imunoblastice, histiocitare şi "reticulare". Se face în funcţie de stadiul afecţiunii. Se disting 4 stadii:

- I.- Afectarea unei singure regiuni limfoganglionare.
- $II_1$.-Afectarea a două regiuni limfoganglionare învecinate supra- sau subdiafragmatic, sau a unei singure regiuni limfoganglionare, cu trecerea localizată la un organ sau ţesut vecin extralimfatic.
- $II_2$.-Acelaşi aspect ca la $II_1$, dar sînt afectate mai mult de 2 regiuni limfoganglionare.
- III.-Afectarea regiunilor limfoganglionare supra- sau subdiafragmatice, inclusiv afectarea localizată a unui organ sau ţesut extralimfatic sau a splinei, sau a ambelor.
- IV.-Atingere limfoganglionară cu afectare difuză sau diseminată a organelor sau ţesuturilor extralimfatice.

Dispunem de următoarele posibilităţi terapeutice:

a.-Tratament chirurgical. Este rezervat numai limfoamelor pur splenice(se efectuează splenectomie).

b.-Radioterapie: constituie tratamentul de elecţie în stadiile I şi II.- In stadiile III şi IV radioterapia se aplică pentru îndepărtarea sau diminuarea infiltraţiei leucemice şi completarea chimioterapiei. Se poate face iradiere locală sau iradiere corporală totală, care poate determina remisiunea în 50-100 % din cazuri.

c.-Chimioterapia. Este esenţială pentru stadiile III, IV. Se utilizează asocierea de droguri, cel mai frecvent schema CVP(ciclofosfamidă + vincristină + prednison). Se administrează ciclofosfamidă 400 mg/m$^2$/zi per os, timp de 5 zile (zilele I-V), VCR 1,4 - 2 mg/m$^2$ i.v. în ziua I şi PDN 100 mg/m$^2$ şi pe zi timp de 5 zile (zilele I-V). Ciclul se repetă la trei săptămîni, dozele fiind adaptate în funcţie de hemogramă. Pentru obţinerea remisiunii sînt necesare 2-6 cure. Urmează apoi tratament de întreţinere, repetînd acelaşi protocol la 6-12 săptămîni timp de trei ani. Se obţin remisiuni în 80% din cazuri în LM nodulare şi în 50 % din cazuri în LM difuze, rezultatele menţinîndu-se în medie peste patru ani.

Se utilizează şi alte asocieri, printre care: ciclofosfamidă + citozinarabinozidă + vincristin + metrotexat (CMP + CAR + VCR + MTX) cu rezultate superioare. S-au mai asociat în diverse scheme: adriamicina, actinomicina, vindesina.

d. Imunoterapia. Nu a intrat în uzul curent. Se utilizează BCG în cazurile cu remisiune de lungă durată.

## BOALA HODGKIN

Definiţie. Boala Hodgkin (BH) este un limfom malign caracterizat clinic prin macropoliadenopatie febrilă, la început localizată, apoi generalizată, evoluţie în pusee, cu care ocazie sînt cuprinse noi organe, iar morfologic printr-un granulom caracteristic, al cărui element patognomonic este celula Sternberg.

Patogenie. Deşi patogenia este incomplet elucidată, BH este interpretată actualmente ca un "război civil" între cele două populaţii limfocitare, T şi B. Este vorba de conflictul dintre o celulă neoplazică, celula Sternberg (a cărei origine în limfocitul T sau B nu este încă precizată) şi sistemul apărării, exprimat printr-un granulom reactiv în care limfocitele deţin primul rol (alături de histiomonocite, granulocite, plasmocite, fibroblaşti). Din acest motiv, evoluţia clinică şi histopatologică sînt expresii ale calităţii apărării exersată de sistemul limfoid. Epuizarea acestei apărări duce la depleţie limfoidă, noţiune fundamentală în clasificarea evolutivă a morfologiei bolii Hodgkin, care semnează prognosticul afecţiunii.

De subliniat că termenul de "limfogranulomatoză malignă" este inadecvat, pentru că granulomul din boala Hodgkin este reactiv, o expresie a apărării faţă de celula Sternberg, şi nu o proliferare neoplazică.

Diagnosticul BH se bazează pe:

1- prezenţa de adenomegalii care debutează de obicei cervical sau bipolar (cervico-axilar, cervico-mediastinal), (caracterele adenomegaliei - vezi dg. diferenţial al adenomegaliilor);

2- febră de obicei neregulată, alte ori stare subfebrilă;

3- evoluţie în pusee, cu care ocazie se prind alte teri-

torii limfoganglionare sau diverse organe: splină, ficat, apoi: oase mari, plămîn, stomac etc.; puseele sînt întrerupte de remisiuni spontane (sau terapeutice);

4 - biopsia ganglionară pune în evidenţă leziunea specifică: celula Sternberg (denumită de şcoala germană Paltauf-Sternberg, de şcoala anglo-saxonă Reed-Sternberg) şi granulomul reactiv (vezi mai jos detalii morfologice);

5 - hematologic se pot întîlni modificări evocatoare pentru BH:

a) anemie hipocromă feriprivă "inflamatorie";

b) hiperleucocitoză moderată cu neutrofilie, eventual eozinofilie şi limfopenie;

c) hiperplachetoză: 400.000-500.000/mmc

6 - negativitatea IDR la tuberculină.

Diagnosticul diferenţial (vezi dg. diferenţial al adenomegaliilor).

Tratamentul bolii Hodgkin

BH cunoaşte cele mai mari succese în terapeutica neoplazică: peste 80% vindecări în stadiile I şi II şi peste 80% supravieţuiri peste 5 ani în stadiile III şi IV. Pentru a obţine astfel de vindecări sînt necesare: diagnostic stadial histopatologic anatomo-clinic şi biologic cît mai precis; adaptarea terapeutică la diagnosticul stadial morfologic şi anatomo-clinic; utilizarea unei terapeutici adecvate capabile să ducă la eradicarea leziunilor cu minim de riscuri, în minim de timp şi cu minim de sechele.

Diagnosticul stadial histopatologic

Lukes (Rye, 1965) stabileşte 4 forme sau stadii ale HB:

I. forma limfocitară (celule Sternberg pe un fond de limfocite morfologic normale);

II. Forma cu scleroză nodulară;

III. forma mixtă (corespunde vechiului termen de limfogranulomatoză malignă): celulele Sternberg pe un fond celular pestriţ, alcătuit din: limfocite, plasmocite, eozinofile, neutrofile, histiomonocite, fibroblaşti;

IV. forma cu depleţie limfocitară, avînd două subgrupe: a sarcomatoasă (celule Sternberg pe fond de celule "reticulare" dismorfe, deci de natură malignă) şi forma cu scleroză malig-

nă, comportînd fibroblaşti cu stigmate neoplazice.

Diagnosticul stadial anatomo-clinic

Stadiul I: atingerea unui singur grup ganglionar sau a unui singur organ extralimfatic;

Stadiul II: atingerea a două sau mai multe grupe limfoganglionare (eventual şi un singur organ extralimfatic) de o singură parte a diafragmului;

Stadiul III: atingerea unuia sau mai multor grupe limfoganglionare de ambele părţi ale diafragmului, eventual inclusiv splina sau un organ extralimfatic;

Stadiul IV: atingere organică diseminată, difuză: oase, plămîn, piele, stomac, ficat, rinichi etc. cu sau fără adenopatii.

Fiecare din aceste grupe se divid în două subgrupe: fără (A) sau cu (B) semne clinice generale: pierdere în greutate peste 10% în ultimele şase luni, creşteri neexplicate ale temperaturii peste 38°, transpiraţii nocturne.

Prognosticul subgrupei B, ca şi prognosticul bolnavilor care au şi atingeri extraganglionare este mai defavorabil. Alţi factori de prognostic defavorabil:

a) Clinici: stare generală alterată, prurit, vîrsta înaintată, sarcina;

b) Biologici: VSH accelerat, anemie, creşterea fosfatazei alcaline serice (atingere hepatică), creşterea alfa-2-globulinei.

Pentru a preciza gradul atingerii limfoganglionare sînt necesare: limfografia, eventual laparatomie, seriografii şi tomografii toracice, scintigrama hepatică, splenică, osoasă.

Planul terapeutic

I. Stadiile anatomo-clinice I, II şi III A: radioterapie cu megavoltaj, într-un singur cîmp larg, cuprinzînd toate zonele limfoganglionare afectate, precum şi cele adiacente (anatomic sau fiziologic) în doze eradicante 4500 R în 4 săptămîni. Cu această metodă există vindecări care datează de 20-30 ani; de aici necesitatea absolută pentru clinician de a nu priva bolnavii cu BH în stadiile respective de şansa radioterapiei.

"Pregătirea" cu chimioterapice nu este necesară, dimpo-

trivă, poate fi nocivă (pancitopenie, întîrzierea radioterapiei). In schimb, la cazurile din stadiile amintite, la care există febră, VSH crescut, vîrsta peste 30 de ani, stadiile histologice III şi IV, se poate face chimioterapie secundară cu vinblastină 5-10 mg i.v. la 7-15 zile, timp de 18-24 luni.

2. Stadiile I B, II B: radioterapie (3000-3500 R) + chimioterapie (MOPP,COPP).

3. Stadiul IV: chimioterapie. Există numeroase scheme, dintre care s-a impus, prin procentul cel mai crescut de remisiuni complete (65-85%), protocolul MOPP(azotiperită + oncovin + procarbazină + prednison);

Protocolul MOPP

---

Vincristină..................i.v. 1,5 mg în zilele 1 şi 8
$HN_2$(clormetină,azotiperită)...i.v.6-10 mg în zilele 1 şi 8
Procarbazină..................150 mg din ziua 1 pînă în ziua 14
Prednison per os..............40 mg din ziua 1 pînă în ziua 14
(şase cure de cîte 15 zile,urmate cel puţin de cîte 15 zile pauze între cure; tratamentul ţine deci 6 luni; prednisonul se aplică numai pentru curele I şi IV).

---

Dozele celor patru medicaţii vor fi reduse cînd apar leucopenie sau plachetopenie, neuropatie periferică, greaţă şi vărsături persistente, psihoză, hiperglicemie, HTA, ulcer peptic, infecţie acută.

In schema MOPP azotiperita poate fi înlocuită cu ciclofosfamidă la bolnavii cu plachetopenie, greţuri şi vărsături ( schema COPP).

4. Stadiul III B: se tratează ca stadiul IV în caz de semne generale şi biologice grave. In cazurile intermediare, se începe cu chimioterapie pentru a reduce afecţiunea şi a o "răci"(de ex. 3 cure MOPP), pentru a se recurge apoi la iradiere eradicantă.

## SINDROAMELE IMUNOPROLIFERATIVE

Unii autori reunesc recent sub conceptul de sindroame imunoproliferative: plasmocitomul, macroglobulinemia esenţială, boala lanţurilor grele şi leucemia limfatică cronică.

In realitate,toate sindroamele limfoproliferative consti-

tuiesc afecţiuni avînd origine sau implicaţie imunologică.

O entitate recent descrisă (Lukes şi Tindle, 1975) şi denumită limfadenopatie angioimunoblastică,este prin excelenţă o afecţiune limfoproliferativă imunologică şi prezintă un interes deosebit, atît doctrinar cît şi terapeutic.

Limfadenopatia angioimunoblastică (LAI)

Clinic, LAI se caracterizează prin: febră, adenomegalii de obicei generalizate, de mărime medie, splenomegalie, eventual hepatomegalie, rash cutanat maculopapular polimorf, transpiraţii.

Deosebit de utilă pentru diagnostic şi foarte semnificativă etiopatogenic este prezenţa uneori de pusee repetate de adenomegalii concomitent cu atacuri antigenice, fie infecţioase (infecţii urinare, pulmonare etc.),fie alergice mai ales medicamentoase, penicilina în primul rînd; acest fapt atestă originea imunologică a afecţiunii. Odată cu regresarea puseului infecţios sau alergic, se produce şi o regresiune spontană a adenomegaliilor. Constatarea de infecţii sau alergii repetate în antecedente şi mai ales ritmarea acestor episoade de pusee adenomegalice,constituie semne foarte evocatoare pentru LAI.

Biologic se găseşte deseori o hipergamaglobulinemie policlonală, uneori şi anemie hemolitică.

Histomorfologic în biopsia limfoganglionară găsim: a) înlocuirea structurii ganglionare cu o proliferare mixtă, polimorfă în care predomină imunoblaştii şi la care se adaogă plasmocite, limfoplasmocite, "limfoblaşti"; b) importantă neogeneză microvasculară în întreg parenchimul limfoganglionar; c) bogat material acidofil (PAS pozitiv) interstiţial şi intracelular reprezentînd depozite de imunoglobuline.

Cadru nosologic. LAI pare a fi o reacţie proliferativă hiperimună a sistemului limfocitelor B, comportînd astfel o modulare exagerată a limfocitelor către imunoblaşti şi plasmocite. Reacţia limfoproliferativă se produce consecutiv unor solicitări antigenice de obicei repetate, fie la infecţii fie la diverse alergene în primul rînd de origine medicamentoasă.

Dar atacurile antigenice repetate pot declanşa la un

moment dat comutarea procesului reactiv benign către un proces tumoral: apare o "înghețare", o blocare a modulării limfoide la nivelul imunoblastului; în ganglioni nu se mai găsește un aspect polimorf, arătînd modularea activă, deci o bună apărare a sistemului limfoid reflectată în prezența diverselor trepte ale transformării blastice (limfocite, limfoblaști, imunoblaști, plasmocite), ci găsim o proliferare monomorfă de imunoblaști patologici: LAI s-a transformat într-un limfom malign: sarcomul imunoblastic (vezi mai sus) denumit și limfom imunoblastic.

Tratamentul LAI este variabil. Unele cazuri regresează spontan. Altele răspund la prednison, altele la citostatice, vincristină în primul rînd. Astfel și prognosticul este foarte variabil, de la cazuri cu vindecare fără tratament, la cazuri care evoluează către transformare neoplazică, în ciuda diverselor tratamente încercate. LAI poate fi deci considerată o stare pretumorală. Tratament recent: Levamisol 15o mg/zi (3 cp), în cure de 3 zile, la lo zile interval.

## Leucemia limfatică cronică (limfadenoza cronică)

Definiție. Neoplazie malignă a celulei limfoide în care stimulul oncogen duce la proliferarea de limfocite B de aspect normal morfologic, dar incompetente imunologic. Se întîlnește peste 5o ani, cu preferință pentru sexul masculin.

Diagnostic

a) Clinic: adenomegalii generalizate, simetrice, moi, mobile, indolore, ganglionii mediastinali se prind foarte rar, dar cei mezenterici frecvent. Splenomegalie moderată, rar hepatomegalie. Hipertrofie amigdaliană și uneori a glandelor salivare și lacrimale (sindromul Mickulicz). Manifestări cutanate (astăzi rare); infiltrații leucemice tumorale.

b) Hematologic: hiperleucocitoză (în medie între loo.ooo-2oo.ooo/mmc) cu o formulă leucocitară monotonă ocupată de limfocite mature de aspect normal în procent de peste 9o% (limfoblaști rari, 2-5%); uneori anemie hemolitică autoimună cu sau fără plachetopenie. Măduvă osoasă puternic infiltrată cu limfocite.

Diagnostic diferențial

a) Diagnosticul limfadenopatiilor generalizate (vezi

diagnosticul adenomegaliilor). Se face cu limfocitoza infecţioasă benignă cronică, sarcoamele, sarcoidozele, boala Hodgkin, macroglobulinemia esenţială (boala Waldenström), tbc. ganglionară generalizată, mononucleoza infecţioasă.

b) Diagnosticul hiperleucocitozei cu limfocitoză:

1. Limfocitoza infecţioasă cronică benignă. Este rară. Adenomegalii generalizate, hiperleucocitoză moderată, dar poate atinge 30.000-100.000/mmc, limfocitoză 50-90%. Reversibilă în 3-6 luni.

2. Sarcoamele leucemizate (leucosarcomatoza Sternberg): febră, adenomegalii asimetrice, dure, celulele au aspect malign.

3. Boala Waldenström leucemizează rar, iar celulele au aspect limfoplasmocitar; adenomegalie în 10-20% din cazuri (vezi p. 370 );

4. Mononucleoza infecţioasă: febră, adenosplenomegalie, catar respirator superior, hiperleucocitoză 10.000-20.000/mmc, rar 30.000-80.000/mmc, cu creşterea limfocitelor şi a monocitelor (50-60%) în formula leucocitară, reacţia Paul-Bunnel-Hăngănuţiu pozitivă.

Forme clinice. Complicaţii. Este leucemia cea mai bine tolerată şi cu cea mai lentă evoluţie (10-20 ani). Există, la tineri, aşa zise forme "agresive" sau cu evoluţie accelerată, pe cîteva luni sau ani. Din cauza incompetenţei sistemului limfoid, LLC se complică deseori cu anemie hemolitică autoimună, cu plachetopenie sau cu infecţii grave care necesită tratament antibiotic intensiv. LLC nu acutizează, adică nu se transformă limfoblastic, spre deosebire de LLG care sfîrşeşte cu acutizare mieloblastică. Foarte rar sarcomatizează.

Tratament. In caz de bună toleranţă şi cînd GA sînt sub 100.000/mmc, dar cu compensare hematologică, adică fără anemie şi fără plachetopenie, nu se va face nici un tratament. In celelalte cazuri se poate utiliza: 1. Clorambucil (Leukeran tb. de 2 mg şi 5 mg) 0,07-0,25 mg/kg/zi în doză de atac; apoi în funcţie de numărul leucocitelor se scade la 0,03-0,10 mg/kg/zi; tratamentul se opreşte la cifra de 20.000 GA/mmc; 2. Ciclofosfamida, în formele agresive: 20-25 mg/kg per os săptămînal sau la 10 zile. 3. Prednisonul 0,7-2 mg/kg/zi în caz de

complicații autoimune. Doză totală 8-1o g pe o cură. 4. Splenectomie în anemii hemolitice rezistente la corticoizi.

Limfoame maligne prin paraproteinoză

Trei afecțiuni imunoproliferative comportînd proliferarea de plasmocite sau limfoplasmocite patologice, - se însoțesc de secreția unor proteine anormale: mielomul (plasmocitomul), macroglobulinemia esențială (boala Waldenström) și boala lanțurilor grele.

Diagnosticul LM prin paraproteinoză.

1. Plasmocitomul sau mielomul este o proliferare malignă de plasmocite, responsabilă de localizări tumorale osoase cu producere de imunoglobulină monoclonală.

Diagnosticul se bazează pe:

- clinic: dureri și tumefacții osoase, uneori stare febrilă sau subfebrilă;
- radiologic: geode osoase caracteristice, mai ales craniene;
- biologic: VSH foarte crescut, hipergamaglobulinemie (uneori beta) și anume predominent IgG, alteori însă IgA sau IgD; paraproteinurie Bence-Jones în urină;
- în măduva osoasă: proliferare de plasmocite, de obicei de aspect patologic.

Nu rareori, un mielom poate fi descoperit întîmplător, în prezența unei insuficiențe renale acute sau cronice neexplicate, bine tolerată și însoțită de anemie.

2. Macroglobulinemia esențială (boala Waldenström)

- clinic: febră, purpură vasculară, adenomegalii (în 1o-2o% din cazuri);
- biologic: VSH foarte crescut, hipergamaglobulinemie cu creșterea IgM;
- morfologic: proliferare (în m.o., splină, ganglioni) de celule limfoplasmocitare (vezi și p.37o).

3. Boala lanțurilor grele gama (boala Franklin) comportă febră și adenomegalii, predispoziție particulară la infecții, mai ales pneumonii. In măduva osoasă, în ganglioni, splină, ficat, se găsesc plasmocite, limfocite atipice. VSH foarte crescut, hipergama și betaglobuline. Diagnosticul se

precizează prin imunoelectroforeză.

Principii de tratament în paraproteinoze. Din cauza riscurilor leucemogene ale chimioterapiei paraproteinozelor, tratamentul nu se instituie decît în prezența a cel puțin unul din următoarele criterii: anemie sub 11 g Hb%; leuco și plachetopenie secundară infiltrării măduvei hematopoietice; paraproteinele serice totale peste 1oo g/l; sindrom hemoragic; polineuropatie; paraproteinurie masivă; insuficiență renală incipientă; paraamiloidoză, hipercalcemie. Tratamentul durează numai pînă la dispariția criteriului clinic sau biologic care a determinat agresiunea terapeutică. Tratamentul de întreținere este formal contraindicat.

Tratamentul mielomului

- La bolnavi cu stare generală bună, tratament asociat discontinuu: a) fie schemă binară: melfalan o,25 mg/kg/zi i.v. 4 zile + prednison 2 mg/kg/zi timp tot de 4 zile, cure repetate la 4-6 săptămîni, fie b) schemă ternară: melfalan o,2 mg /kg/zi timp de 4 zile + PDN 2 mg/kg/zi timp de 4 zile + procarbazină 4 mg/kg/zi timp de 6 zile; se repetă asociația la 4-6 săptămîni.

- La bolnavii cu parcitopenie severă, proteinurie marcată, insuficiență renală incipientă se face monochimioterapia cu ciclofosfamidă (CPM) eventual asociată cu PDN: CPM 2oo -4oo mg i.v. în doză unică la 7 zile la o leucopenie de 2ooo GA/mmc, crescînd doza în funcție de toleranță pînă la 1ooo mg $/m^2$ i.v. la trei săptămîni interval, asociat cu PDN 4o mg/zi;

- Radioterapie numai pentru consolidarea fracturilor patologice.

Tratamentul bolii Waldenström: clorambucil (Leukeran) 6-8 mg/zi, de preferat în cură discontinuă, pînă la remisiune. In continuare doză de întreținere 2-4 mg/zi; există însă risc de leucemizare( vezi și p.37o ).

Tratamentul în boala lanțurilor grele: PDN + vinblastin în boala Franklin (gama), PDN + ciclofosfamidă în boala lanțurilor grele alfa, și clorambucil (Leukeran) în boala lanțurilor miu.

Tratamente adjuvante în paraproteinoze.

a) Hipercalcemia: rehidratare cu ser fiziologic + admi-

nistrarea de furosemid 4o mg la 4 ore + PDN loo mg/zi pînă la corectarea dezechilibrului calcic şi administrarea de fosfat anorganic 15o ml de 4 ori pe zi per os.

b) Prevenirea hiperuricemiei: alcalinizarea urinii (2-6 g Na bicarbonic per os/zi) + Allopurinol (Millurit) 2oo-6oo mg/zi + cură de diureză.

c) Gamaglobulină. Suplearea deficitului în anticorpi (plasmocitul şi consecutiv paraproteina este patologică) prin gamaglobulină o,2-o,5 ml/kg/zi odată la două săptămîni (risc de hepatită virală).

## PROBLEME DE DIAGNOSTIC AL SPLENOMEGALIILOR

### A. Falsele splenomegalii.

Prima problemă, esenţială dar deseori ignorată, cu mari erori terapeutice consecutive: în faţa unei formaţiuni tumorale în hipocondrul stîng şi care pare a corespunde unei splenomegalii, se va face înainte de toate diagnosticul de organ. Următoarele afecţiuni pot simula o splenomegalie: tumori renale sau perirenale, tumori ale colonului, pancreasului, ficatului (lobul stîng), stomacului (ale marii curburi), ganglion sarcomatizat cu sediul ectopic, anevrism de aortă.

In scopul diferenţierii diagnostice se vor utiliza următoarele criterii:

1 - tabloul sanghin: orice afectare a splinei "vorbeşte", se exprimă hematologic: a) fie prin hipersplenism, adică deprimarea seriilor sanghine (anemie, leucopenie, plachetopenie -izolate sau asociate 2, 3); b) fie prin hiposplenism, adică creşterea valorilor hematologice (poliglobulie, hiperleucocitoză neutrofilă, hiperplachetoză - asociate sau izolate), consecutiv suprimării filtrului splenic ("cimitir" al elementelor sanghine distruse sau degradate), datorită distrugerii splinei printr-o afecţiune de regulă inflamatorie şi fibroasă, de cele mai multe ori tbc. splenică. Ieşirea splinei din ciclul funcţional hematologic se reflectă şi prin prezenţa de hematii nucleate (corpi Jolly), ca după o splenectomie (splina controlează denuclearea eritroblaştilor oxifili);

2 - examenul radiologic: irigoscopie pentru a confirma

sau infirma un neoplasm al unghiului splenic al colonului; urografie pentru a preciza sau exclude apartenența renală a afecțiunii;

- pneumoperitoneu sau pneumoretroperitoneu;
- scintigramă splenică și/sau renală.

II. In cazul cînd toate aceste examene indică splina, dar nu există modificări hematologice, ne vom aminti că: a) există splenomegalii reziduale după unele afecțiuni vindecate (malarie, sarcoidoză, febră tifoidă, bruceloză, colangită, infecții cronice); b) ar putea fi o anemie hemolitică în fază compensată; c) există spline palpabile, dar de volum normal, precum există și ptoze splenice (ca și ptoze hepatice).

III. Splina este rareori afectată izolat. Ea se încadrează fie într-un context de afecțiune hematologică, imunologică sau de colagen, fie în cadrul unei ciroze de diverse tipuri, fie a unei infecții generale (septicemie, endocardită bacteriană subacută, tuberculoză).

IV. Prezența unei splenomegalii este de cele mai multe ori un semn prețios împotriva existenței unui neoplasm abdominal (sau în altă parte). Splina nu primește decît excepțional metastaze (ar poseda un hormon antiblastic).

V. Următoarele investigații sînt necesare pentru a preciza originea unei splenomegalii: a) examenul clinic atent, pentru a o încadra într-un context general (hemoblastoză, colagenoză etc.), împreună cu o anamneză minuțioasă, pentru a decela o afecțiune cu potențial splenopatic (malarie, anemie hemolitică, tbc, lues, alte infecții acute sau cronice etc); b) hemograma și mielograma, reticulocitele și rezistența globulară (anemii hemolitice); c) biopsie ganglionară, hepatică (ciroze), meduloosoasă (OMF, OMS), musculară (periartrita nodoasă); d) probe funcționale hepatice (ciroză, hepatită cronică); e) examene imunologice: imunoelectroforeza (boala Waldenström) autoanticorpi (b. Werlhof, LED, hipersplenism); f) reacția Casoni, BW, IDR la tuberculină, reacția pentru toxoplasmoză; g) scintigrama splenică (mai ales în tumori izolate, chist hidatic) și hepatică; h) probe terapeutice: tratament tuberculostatic în supoziția de tbc. splenică.

Clasificarea splenomegaliilor

I. Splenomegalii inflamatorii:

a) Bacterii: septicemii cu coci (abces splenic?), febră tifoidă, endocardita Osler, colangită, salmoneloză, tbc. (cu hiper sau hiposplenism), bruceloză.

b) Spirochete: lues (congenital, secundar, terţiar), spirochetoza icterohemoragică.

c) Virusuri: mononucleoza infecţioasă, hepatita virală.

d) Paraziţi: malarie, chist hidatic, leishmanioză, tripanazomiază, bilharzioză, toxoplasmoză.

e) Boli generale: colagenoze şi boli autoimune (LED, PAN, boala Still, sindromul Felty), boala periodică.

II. Splenomegalii congestive (splina este un organ vascular: "inima abdominală"):

1. Tulburări circulatorii generale (stază): insuficienţă cardiacă cronică (1-2%), ciroza cardiacă, pericardita constrictivă.

2. Hipertensiune portală (HP):

a) HP prehepatică: tromboza venei porte sau hepatice, compresiune extrinsecă (neo gastric, pancreatic), stenoza congenitală a venei porte.

b) HP intrahepatică: ciroze, tumori metastatice.

c) HP posthepatică: sindrom Budd-Chiari (inflamaţie sau tromboză a venei suprahepatice).

3. Splenomegalii fibrocongestive: sindroame bantiene.

III. Splenomegalii proliferative (hemoblastoze, boli de sistem):

a) Sindroame mieloproliferative: poliglobulia Vaquez, LGC, mieloza megacariocitară trombocitemică, osteomielofibroza;

b) Leucemiile acute, eritroleucemii, LLC, leucemie cu celule păroase ("hairy-cells");

c) Limfadenopatia angioimunoblastică (vezi p.349);

d) Limfoame maligne (vezi clasificarea LM);

e) Splenomegalii mieloide în carcinomul cu metastaze meduloosoase (poate ajunge la osteomieloscleroză carcinomatoasă);

f) Sarcoidoza (boala Besnier-Boeck-Schaumann);

g) Agamaglobulinemia (boala Burton).

IV. Splenomegalii în sindroame hemolitice: a) constituționale; b) cîștigate (vezi clasificarea anemiilor hemolitice).

V. Splenomegalii metabolice (de supraîncărcare): amiloidoză (supraîncărcare protidică); tezaurismoză (supraîncărcare lipidică): boala Gaucher, histiocitoza X; lipoidoza hepatosplenică (hiperlipemia esențială).

VI. Splenomegalii prin tumori și chisturi splenice:

a) Tumori benigne: hemangiom, limfangiom, fibrom;

b)Tumori maligne: boala Hodgkin, LM nehodgkiniene, metastaze carcinomatoase;

c) Chisturi splenice:

1. Chisturi adevărate (limitate de o membrană secretantă specifică): epiteliale (dermoide, epidermoide); endoteliale (hemangiom, polichiste, chisturi seroase); parazitare (chistul hidatic).

2. Chisturi false (hemoragice, seroase, inflamatorii prin lichefierea unui infarct splenic, trombotic sau embolic).

VII. Alte splenomegalii: anemia Biermer, anemia feriprivă esențială a adultului; splenomegalii precedînd o hemopatie (leucemie, eritremie etc); splenomegalii pauci sau asimptomatice: splenomegalie reziduală după o infecție, sarcoidoză vindecată, anemie hemolitică compensată, asimptomatică.

## Hipersplenismul

Definiție. Noțiune controversată, dar admisă de majoritatea hematologilor, hiperplenismul înseamnează o hiperreactivitate destructivă a splinei exersată pe seriile sanghine.

Criteriile de diagnostic: a) prezența unei bi- sau pancitopenii (anemie, leucopenie cu granulocitopenie, plachetopenie); b) splenomegalie cu splină palpabilă (există însă hipersplenism și pe splină volumetric nemodificată); c) măduvă osoasă hiperplazică; d) scoaterea splinei duce la normalizarea tabloului hematologic cu dispariția citopeniilor (criteriul decisiv).

La aceste criterii se adaogă : 1. examenul izotopic pune

în evidenţă sechestrarea splenică a elementelor sanghine; 2. examenul histopatologic al splinei extirpate găseşte o lărgire absolută a plexurilor pulpare, ceea ce duce la creşterea spaţiului de filtrare a elementelor sanghine (normal este de cca 3o ml; în hipersplenism este de 5o ml sau mai mult); acest fapt duce la stagnarea sîngelui în splină, astfel că durata de viaţă a elementelor sanghine este scurtată, ele fiind mai mult timp în contact cu factorii destructivi fiziologici (macrofage) şi patologici (anticorpi).

Se disting două mari grupe de hipersplenism: primar şi secundar.

1. Hipersplenismul primar, denumit şi boala Banti (entitate nozologică negată de anglosaxoni şi nordici), este fibroadenia congestivă primară a splinei (adică scleroza progresivă a tuturor elementelor anatomice ale organului, care duce la pancitopenie şi ciroză hepatică secundară). Evoluează în trei stadii:

I. Splenomegalie cu mono, bi sau pancitopenie;

II. Splenohepatomegalie cu pancitopenie şi semne clinice şi paraclinice de insuficienţă hepatică progresivă;

III. Ciroză hepatică cu hipertensiune portală şi ascită, însoţită de splenomegalie şi pancitopenie.

2. Hipersplenismele secundare sau sindroamele bantiene, includ citopenii de origine splenopatică, în care splina este sediul unei afecţiuni identificabile etiologic, cum ar fi: hepatita cronică, tbc sau luesul splenic, sarcoamele, colagenozele (LED,PAN) etc. Importaţa cunoaşterii sindroamelor bantiene este considerabilă pentru viitorul bolnavului: găsirea etiologiei, urmată de tratamentul adecvat, poate duce uneori la rezolvarea pur medicală (de ex. în tbc. splenic), fără a se recurge la tratament chirurgical. În tabelul XVI sînt specificate afecţiunile care pot da hipersplenism secundar, în primul rînd prin volumul foarte crescut al splinei.

De remarcat însă că actualmente distincţia dintre hipersplenismul primar şi cel secundar este tot mai mult părăsită, toate hipersplenismele părînd a fi secundare.

Tabelul XVI <u>Afecţiuni care pot da hipersplenism secundar</u> (după Begemann, 1978, modificat)

1. <u>Boli inflamatorii</u>:

a) Infecţii acute (hepatita virală, mononucleoza infecţioasă, endocardita bacteriană etc.);

b) Infecţii cronice (tbc, lues, malarie, bruceloză etc);

c) Boli ale mezenchimului (LED, poliartrita reumatoidă, etc.);

d) Sarcoidoză.

2. <u>Boli neoplazice şi mieloproliferative</u>: boala Hodgkin, sarcoame, leucemii (mai ales LGC, LLC), osteomielofibroza.

3. <u>Boli de tezaurizare</u>: boala Gaucher, boala Niemann-Pick, boala Letterer-Christian.

4. <u>Anemii hemolitice cronice</u>:

a) Corpusculare: mai ales sferocitoza, eliptocitoza;

b) Hemoglobinopatii: talasemie, drepanocitoză;

c) Enzimopatii: mai ales carenţa de piruvatkinază.

5. <u>Splenopatii cronice</u>: ciroză hepatică, tromboză sau compresiune portală sau a venelor splenice.

Mai trebuie de adăugat că, în afară de criteriul citopeniei, alte două elemente intră în definiţia <u>hipersplenismului</u>: a) <u>hemodiluţia</u>, care este proporţională cu hipertrofia splinei şi care majorează o anemie adevărată sau crează "anemia"; b) <u>hipertensiunea portală</u>, care apare, ca şi hemodiluţia, cînd volumul splinei este important, şi se explică, printr-o creştere a fluxului sanghin splenic, care poate atinge 55% din debitul cardiac.

<u>Tratament</u>. Scoaterea splinei constituie tratamentul radical al hipersplenismului, exceptînd cazurile rezolvabile medical. Indicaţia de splenectomie necesită: ficat intact, absenţa hipertensiunii portale, măduvă osoasă activă.

<u>Tratamentul medical</u> se adresează:

1. <u>cauzei</u>: tbc, lues, boala Hodgkin, endocardită etc. O tbc splenică (sau gangliosplenică) poate fi vindecată cu tuberculostatice; consecutiv dispar şi citopeniile;

2. <u>factorului imunologic</u>. In caz de prezenţă de anticorpi (test Coombs pozitiv) se va administra prednison 1 mg/kg/

zi. In caz de lipsă de răspuns şi sechestraţie splenică semnificativă, se va recurge la splenectomie.

**Hiposplenismul** (şi **asplenismul**). Insemnează scăderea capacităţii funcţionale a splinei, cu nivelare între măduva osoasă şi sîngele periferic. Lipsind funcţia frenatoare a splinei exercitată asupra maturării şi diabazei, se ajunge la trecerea elementelor imature în sîngele periferic, unde găsim corpi Jolly, prin denuclearea defectuoasă a globulelor roşii. Cifrele elementelor sanghine sînt crescute: pluricitemie cu eritremie, hiperleucocitoză,hiperplachetoză. Se creează pericolul trombozelor în diverse teritorii ale economiei.

**Tratamentul** este dificil. Se vor administra antiagregante plachetare în tratament cronic (Aspirină 0,50 g asociată cu Persantin 150 mg/zi) cît timp plachetele şi globulele roşii sînt crescute. Tratamentul hiperplachetozei, care este cea mai trombogenă, se va efectua cu hidroxicarbamidă (Hidroxiuree, Hydréa) 1,5 -2,5 g/24 h : acţiune rapidă, în cîteva zile; după normalizarea numărului de plachete, se va administra o doză de întreţinere de 1-2 g/săptămînă, dar uneori sînt suficiente numai 250 mg/săptămînă.

# SINDROAMELE HEMORAGICE

Hemostaza, asigură prevenirea şi controlul hemoragiei. Ea angajează un mecanism complex de reacţii şi interreacţii la care participă factori vasculari, plachetari şi plasmatici. În mod schematic, hemostaza se desfăşoară în trei etape: hemostaza primară (timpul vascular + plachetar, denumită şi timpul endotelioplachetar), coagularea (timpul plasmatic denumit şi hemostază secundară sau definitivă) şi fibrinoliza.

1. Hemostaza primară sau provizorie duce la formarea aşa numitului dop plachetar care opreşte sîngerarea în vasul lezat. Ea cuprinde un moment vascular care constă din vasoconstricţia reflexă, tranzitorie, a vasului lezat şi o succesiune de momente plachetare: adeziunea plachetelor pe fibrele de colagen subendoteliale denudate de la nivelul plăgii vasculare, agregarea reversibilă declanşată de ADP eliberat din plachete (fenomenul de "release") şi apoi agregarea ireversibilă completată cu metamorfoza vîscoasă a plachetelor. Timpul endotelioplachetar duce la alcătuirea trombusului alb (dopul plachetar).

2. Coagularea: constă în formarea unei reţele de fibrină, care consolidează şi reorganizează dopul hemostatic plachetar pentru a ajunge la formarea trombusului roşu sau cheag (hemostaza definitivă sau secundară).

Coagularea implică intervenţia a 13 factori şi se petrece în 3 etape:

I - formarea tromboplastinei active (pe cale intrinsecă sau extrinsecă);

II - formarea trombinei din protrombină sub acţiunea tromboplastinei;

III - formarea fibrinei din fibrinogen sub acţiunea trombinei.

3. Fibrinoliza este procesul de liză care urmează coagulării şi care constă din distrugerea cheagului, adică a fibrinei. Procesul este efectuat de către o enzimă proteolitică de-

numită plasmină, absentă în plasmă în mod normal şi care se formează dintr-un precursor plasmatic inactiv, plasminogenul (sub acţiunea unor activatori tisulari şi plasmatici)

In rezumat, pentru o hemostază eficientă este nevoie ca:

1 - peretele vascular să aibă o rezistenţă şi contractilitate normale;

2 - mecanismul trombocitar să funcţioneze normal;

3 - componenţii coagulării să nu prezinte modificări cantitative;

4 - reacţiile antagoniste ale sistemului fibrinolitic trebuie să fie în echilibru în plasmă şi activitatea litică limitată la dizolvarea intravasculară a fibrinei după formarea ei.

O creştere sau o diminuare a unora dintre aceşti parametri, prin diverse procese patologice, duce fie la predispoziţie la hemoragii (diateză hemoragică), fie la coagulare intravasculară şi tromboză (diateză trombotică), fie atunci cînd coagularea intravasculară este diseminată şi antrenează hemoragii prin consum al factorilor hemostazei, la tromboză hemoragică.

Sindroamele hemoragice care vor fi studiate în continuare pot fi datorite (fig 3):

a) unui defect vascular: creşterea fragilităţii şi permeabilităţii vasculare; scăderea elaticităţii şi contractilităţii;

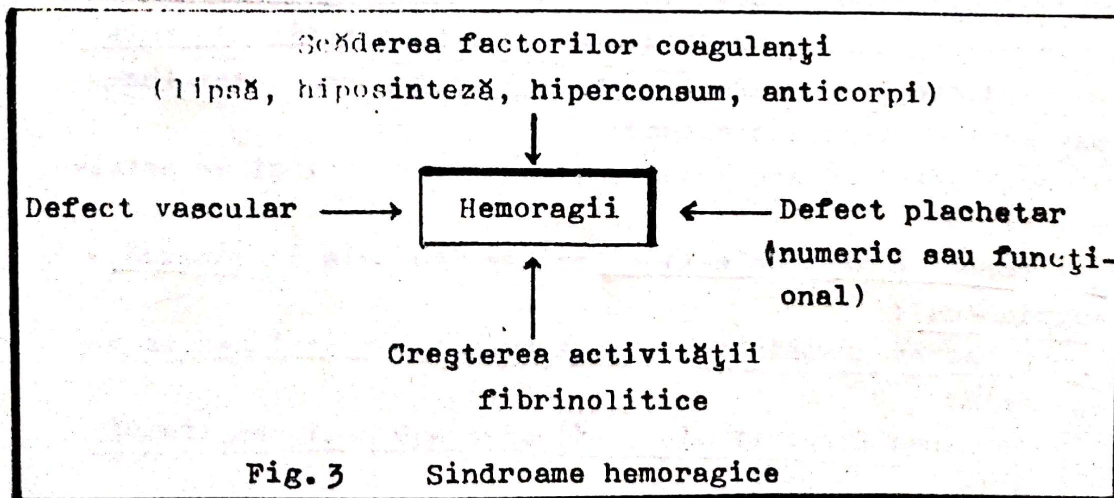



Fig. 3 Sindroame hemoragice

b) unei disfuncţii plachetare: trombocitopenie (foarte

rar trombocitemie); trombastenie (de obicei defect de agregabilitate); trombopatie (reducerea factorului 3 plachetar);

c) unei tulburări a coagulării: lipsa sau diminuarea factorilor procoagulanţi (anomalie ereditară sau dobîndită sau posttratament cumarinic); consum de factori (coagulare intravasculară diseminată); creşterea activităţii fibrinolitice (hiperplasminemie); prezenţa de anticoagulanţi circulanţi, care pot fi naturali (fiziologici) sau patologici (autoanticorpi împotriva factorilor coagulării după transfuzii la bolnavi cu deficienţă ereditară a factorilor).

## SINDROAME HEMORAGICE DE ORIGINE VASCULARA

(VASOPATII HEMORAGICE)

Definiţie. Vasopatiile hemoragice sînt boli determinate de un defect funcţional sau organic al peretelui vascular. Ele pot fi primitive sau secundare. Alterarea vasculară poate avea origine constituţională, şi în acest caz este permanentă, sau dobîndită , astfel că evoluează în episod unic sau în pusee repetate.

Vasopatiile constituţionale sînt rare, cea mai frecventă fiind telangiectazia Rendu Osler. Printre vasopatiile hemoragice dobîndite, cele mai frecvente sînt cele imunologice. Mecanismul lor ar fi următorul: un antigen de tipul IgE determină o agregare a plachetelor; plachetele agregate eliberează amine vasopresoare care provoacă o creştere a permeabilităţii vasculare; aceasta favorizează depunerea de mari complexe imune antigen-anticorp pe endoteliul vascular; leziunile produse de aceste complexe agravează anatomopatologic permeabilizarea pur funcţională iniţiată de aminele vasopresoare.

In tabelul XVII redăm clasificaţia vasopatiilor hemoragice. In cele ce urmează vor fi abordate însă numai vasopatiile întîlnite frecvent în clinică.

Tabelul XVII    Clasificația sindroamelor hemoragice de origine vasculară

I. Sindroame hemoragice prin anomalii limitate ale peretelui vascular: telangiectazia hemoragică ereditară (Rendu-Osler); telangiectazia capilară cu ataxie și infecție pulmonară; angiomatoza retinei (Hippel-Lindau); leptomeningoza hemoragică internă (Catel); hematomul paroxistic al mîinii; angiokeratoma corporis diffusum universalis.

II. Sindroame prin creșterea permeabilității capilare: scorbutul.

III. Sindroame datorită alterării rezistenței capilarelor:

a) Prin fragilitate capilară constituțională: sindromul Soulier; sindromul Ehlers-Danlos; pseudohemofilia; maladia lui Marfan.

b) Prin fragilitate capilară dobîndită:

- în cadrul unei afecțiuni generale (diabet, uremie, hipertensiune arterială, cașexie, afecțiuni hepatice);

- prin creșterea izolată a fragilității capilare, fără context patologic (purpura simplex, purpura senilă, purpura ortostatică, purpura mecanică, purpura factice, purpura prin tulburări neurovasculare, purpura psihogenă a istericilor).

IV. Sindroame datorită unei agresiuni la nivelul peretelui vascular:

a) Prin agresiune directă: purpura infecțioasă (provocată de agenți sau toxinele lor); purpura prin exces de histamină; purpura prin microembolii tumorale;

b) Prin agresiune imunologică: purpura reumatoidă Schönlein-Henoch; purpura din periarterita nodoasă; angeitele alergoide diseminate; purpure medicamentoase; purpura prin autoimunizare eritrocitară; purpura prin autoimunizare la ADN; hemosideroza pulmonară idiopatică; purpura hiperimunoglobulinemică.

V. Sindroame hemoragice de origine hormonală: menstre vicariante; hipertiroidie; hipercorticism; tratament cu ACTH

sau cortizon.

VI. Purpure dermatologice: maladia lui Schamberg; purpura inelară telangiectazică a lui Majocchi; dermatita pigmentară cu lichenificare; angiomul serpiginos.

I. Sindroame hemoragice prin anomalii histologice limitate ale peretelui vascular.

Telangiectazia hemoragică ereditară (boala Rendu-Osler).

Definiţie. Afecţiune congenitală (apare la ambele sexe) datorită unei distrofii a capilarelor, cu topografie particulară.

Diagnosticul se pune pe triada clinică: caracterul ereditar, prezenţa telangiectaziilor şi tendinţa la sîngerare.

Boala evoluează în două faze: o primă perioadă, hemoragică pură, se manifestă de obicei în adolescenţă prin epistaxisuri izolate, care tind să devină tot mai frecvente şi mai abundente; în faza doua, către 2o-3o de ani, sau mai tîrziu, apar telangiectaziile cutanate şi mucoase. Acestea sînt reprezentate de pete roşietice strict delimitate, rotunjite şi proeminente, corespunzînd unui ghem vascular de mărimea unui cap de bold, bob de mei sau linte şi constituit dintr-o reţea foarte strînsă de capilare sau varicozităţi fine.

Telangiectaziile au sedii elective: cel mai frecvent se localizează la nivelul mucoasei nazale şi pielea obrajilor. Alte localizări: în jurul buzelor, vîrful nasului, frunte, pleoape, bărbie, extremitatea degetelor; de asemeni mucoasa bucală (buze, sub limbă, faţa internă a obrajilor, gingii, vălul palatin, faringe). Dintre localizările accesibile unei explorări instrumentale se numără: laringele, bronşiile, stomacul, rectul, sfera genitală. Telangiectazii se pot găsi însă şi pe intestin, căile urinare, creier, punînd probleme dificile de diagnostic.

Fapt esenţial: testele de hemostază şi ale coagulării precum şi proba Rumpell-Leede sînt nemodificate. Niciodată nu se observă peteşii, echimoze sau sindrom hemoragic generalizat.

Evoluţia bolii se etalează pe zeci de ani, unele cazuri depăşind 7o de ani. Moartea poate surveni printr-o hemoragie

cataclismică sau printr-o anemie refractară.

Tratament. Pentru sîngerările cu punct de plecare abordabil se aplică tratament local. Epistaxisul se va trata cu EACA în spray sau prin tampoane de gelatină impregnate cu trombină, sau prin metoda compresivă cu ajutorul unor balonaşe care se umflă cu aer. Cauterizarea chimică sau electrică şi roentgen-terapia, deşi au unii adepţi, în genere nu sînt recomandate.

Tratamentul cu hormoni sexuali a dus la unele rezultate, explicate prin îngroşarea epiteliului: la femei se administrează o,25-1 mg etinilestradiol; la bărbaţi se asociază metiltestosteron 5 mg/zi, pentru a evita efectele feminizante. S-au mai încercat doze mari de rutin sau vit.C. Anemia se va trata cu preparate de fier. Excizie chirurgicală în caz de telangiectazii limitate. Dermatoplastie septală în epistaxisul rebel.

II. Sindroame hemoragice prin creşterea permeabilităţii capilare. Scorbutul (Avitaminoza C).

Cunoscut încă din anul 1ooo de către Wikingi şi descris iniţial sub numele de "morbus saxonicus", frecvent într-o lungă perioadă a istoriei, scorbutul în forma sa clasică a devenit astăzi foarte rar. Formele fruste se mai întîlnesc însă sporadic.

Se datoreşte carenţei în vitamina C. Acidul ascorbic este esenţial pentru sinteza cimentului intercelular din peretele vascular. Boala este uşor de recunoscut la adult cînd se asociază trei elemente: noţiunea de carenţă în crudităţi, o gingivită hemoragică şi peteşii cu sediul perifolicular, predominînd la membrele inferioare. Semnul garoului este intens pozitiv.

Diagnosticul în practică se pune prin răspunsul prompt al tulburărilor la administrarea de acid ascorbic (1 g/zi sau mai mult), care corectează nu numai permeabilitatea capilară, dar şi tulburările trombocitare.

Importantă în clinică este recunoaşterea stărilor de hipovitaminoză. Apariţia în cursul primăverii a unor fenomene ca: stare marcată de astenie, tendinţă la infecţii, sîngerări gingivale la periaj, număr crescut de carii dentare, corespunde de obicei unei carenţe în vitamina C. Răspunsul la tratament atestă originea carenţială a tulburărilor respective.

III. Sindroame datorite alterării rezistenţei capilarelor.

Pot fi datorite unei fragilităţi vasculare constituţionale sau dobîndite. Dintre sindroamele hemoragice prin fragilitate vasculară constituţională, ne vom opri asupra bolii Marfan.

Boala lui Marfan este o displazie ereditară a ţesutului mezenchimal (hiperlaxitate ligamentară articulară), comportînd şi anomalii osoase: torace excavat, dolicosternomegalie, arahnodactilie etc., precum şi luxaţia cristalinului şi dilatarea aortei şi arterei pulmonare. Sîngerările care se produc după traumatisme uşoare, se datoresc fragilităţii vaselor, consecutiv anomaliilor structurilor lor conjunctive. Identificarea în urină de hidroxiprolină (substanţă aparţinînd exclusiv ţesutului mezenchimal) constituie un foarte util mijloc diagnostic. Diagnosticarea precoce a afecţiunii are dublu interes: intervenţia în timp util asupra unui eventual anevrism cu tendinţă la disecare, iar pe de altă parte necesitatea sfatului genetic prenupţial, boala fiind ereditară.

Sindroame hemoragice prin fragilitate capilară dobîndită.

Apar în cadrul unei afecţiuni sau fără un context patologic.

1. Purpure secundare unei anumite afecţiuni: fragilitatea capilară a diabeticilor se adaogă leziunilor difuze de arterită; la hipertensivi şi ateromatoşi ea favorizează hemoragiile cerebrale şi oculare şi se manifestă în forma sa cea mai simplă prin hemoragii cutanate punctiforme. Fragilitatea capilară a uremicilor apare în absenţa hipertensiunii arteriale, la valori ale azotemiei depăşind 1,6 g/l.

2. Creşterea izolată a fragilităţii capilare, neînsoţită de un context patologic, poate determina unele forme de purpură: purpura simplex, care se manifestă sub aspectul unor pete purpurice izolate apărînd pe tegumente la femei, mai cu seamă în perioada premenstruală; purpura senilă apare pe fondul unei atrofii cutanate şi se observă pe dosul mîinilor şi antebraţelor sub formă de pete echimotice; purpura ortostatică, careapare de asemeni la persoanele mai în vîrstă; purpura mecanică ce apare după contracţii musculare mai intense, chinte de tuse, vărsături.

Aceste purpure nu necesită tratament.

IV. Sindroame hemoragice datorită unei agresiuni la nivelul peretelui vasului. Se disting două grupe: prin agresiune directă și prin agresiune imunologică.

A) Sindroame hemoragice prin agresiune vasculară directă pot fi realizate de agenți microbieni, factori toxici, microembolii tumorale sau prin exces de histamină. Cea mai importantă este:

Purpura infecțioasă. Se explică prin leziuni vasculare provocate fie de germenii în cauză (rugeolă, scarlatină, tifos), fie de toxinele lor, ca în septicemii, mai ales pneumococică, endocardita Osler, meningococcemii, difterie.

Un aspect particular al purpurei infecțioase îl constituie purpura fulminans, care atinge exclusiv copilul și care cuprinde două entități: sindromul Waterhouse-Friderichsen și purpura fulminans Henoch.

a) Sindromul Waterhouse-Friderichsen se întîlnește în septicemii cu germeni gramnegativi (meningococul), precum și grampozitivi, care evoluează cu exotoxine. Are o evoluție supraacută foarte gravă: pe de o parte, hemoragii manifestate prin echimoze întinse și confluente, atingînd mai ales membrele și asociate cu peteșii, iar de pe altă parte, instalarea unei insuficiențe suprarenale acute (consecutiv hemoragiilor și emboliilor microbiene din glandele suprarenale), ducînd la un colaps vascular brutal, de obicei fatal.

b) Purpura fulminans, apare mai ales după infecții streptococice și comportă hemoragii difuze pe mucoase și tegumente, care se instalează fulgerător, în 24-48 de ore sau mai puțin.

Tratament. In ambele afecțiuni, în geneza hemoragiilor intră și procese complexe de CIVD declanșate de întinsele leziuni ale endoteliului vascular. De aceea, alături de antibiotice, corticoterapie și transfuzii, măsuri care trebuie instituite cît mai prompt cu putință, numeroși autori asociază și heparina, scăderea trombocitelor fiind semnul capital care indică intervenția unei coagulări intravasculare (vezi capitolul respectiv).

Tot la acest capitol amintim și purpura vasculară prin agresiune exersată de unele medicamente ca aur, arsenic, sul-

famide, streptomicina. Purpura este petegială, mai ales pe membre.

B) Sindroame hemoragice prin agresiune vasculară imunologică. Ne vom opri asupra a trei forme: purpura Schönlein-Henoch, purpurele alergice medicamentoase şi purpura hiperimunoglobulinemică.

A. Purpura reumatoidă Schönlein-Henoch.

Definiţie: purpură vasculară consecutivă unui conflict imunologic cu punct de atac-endoteliul vascular.

Diagnostic clinic: găsim tetrada:

1 - purpura cutanată: apare simetric pe feţele de extensie ale membrelor, cuprinzînd elemente maculopapuloase, deci în relief (în purpura trombocitopenică elementele sînt exclusiv maculare), şi au un colorit roşu-viu (în trombocitopenie sînt violacee sau roşu-închis); se pot adăuga leziuni de tip alergic (urticarie, edem Quincke, erupţii eritematoase); semne negative: absenţa echimozelor şi absenţa hemoragiilor mucoase (epistaxis, gingivoragii); purpura se accentuează sau se reproduce în ortostatism;

2 - sindromul articular: dureri, tumefacţie, căldură locală, la una sau mai multe articulaţii;

3 - sindromul abdominal: dureri, de la intensităţi minore pînă la aspect de abdomen acut, greţuri, melenă, mai rar hematemeză;

4 - sindromul renal: hematurie, albuminurie discretă; alteori glomerulonefrită difuză cu insuficienţă renală.

+ Se adaugă stare subfebrilă. Absenţa adeno- şi splenomegaliei.

Asocierea purpurei cutanate + cu sindromul articular alcătuieşte sindromul Schönlein; asocierea purpurei cutanate + cu sindromul digestiv alcătuieşte sindromul Henoch. Atingerea renală poate apărea în amîndouă variantele. Cînd sînt reunite toate patru atingeri sau trei din ele, se vorbeşte de sindromul Schönlein-Henoch.

Examene paraclinice: semn negativ esenţial: absenţa oricărei modificări a hemostazei; singurul test pozitiv este semnul Rumpell-Leede (semnul garoului).

Etiologie. Intervin: factori infecţioşi, mai ales strep-

tococul hemolitic, în 7o-1oo% din cazuri existînd o infecţie respiratorie superioară, mai ales angină; factori alergici: alimentari, medicamente (chinină, salicilice, beladonă, seruri, vaccinuri).

Diagnostic diferenţial:

1- purpura trombocitopenică (trombocitopenie, localizarea şi aspectul diferit al purpurei);

2 - purpura hiperimunoglobulinemică Waldenström; similitudine clinică importantă cu sindromul SH; proteinograma găseşte însă un procent foarte ridicat, de 5o-60%, gammaglobuline (IgM).

Tratament. In afară de repaos la pat, se prescrie regim alimentar lipsit de factori susceptibili de a declanşa conflicte alergice, se administrează vitaminele C, PP şi antibiotice în caz de infecţii. Antihistaminicele sînt fără efect. Tratamentul de elecţie sînt corticoizii, cu efect mai ales asupra leziunilor articulare şi edemelor care regresează în 2-3 zile. Corticoterapia este indicată mai ales în formele severe, prelungite sau cu recăderi. Se administrează prednison, începînd cu 3o-5o mg/zi, timp de 2-3 săptămîni.

Avînd în vedere că sindromul SH tinde să recidiveze, o anamneză amănunţită va încerca să deceleze eventuale sensibilizări alimentare sau medicamentoase, precum şi focarele de infecţie, a căror asanare trebuie făcută sub antibiotice, ţinînd însă seama de posibilitatea expunerii la accidente anafilactice.

B. Purpurele alergice medicamentoase duc de obicei la exanteme urticariene, papuloase, pruriginoase, care se pot îmbiba hemoragic, astfel că iau naştere pete purpurice, fără ca la producerea acestei purpure să participe scăderea concomitentă a numărului de plachete. Medicaţii incriminate: chinină, piramidon, fenacetină, salicilice, iod, sedormid, barbiturice, beladona.

C. Purpura hiperimunoglobulinemică primitivă (boala Waldenström). Este o purpura vasculară autoimună însoţită de manifestări articulare şi vasomotorii.

Tablou clinic. Simptomatologia bolii cuprinde: a) purpura cutanată peteşială şi echimoze debutînd în 1/3 inferioară a gambelor cu extindere posibilă în 1/2 inferioară a corpului;

b) manifestări articulare, survin în 2o-1oo% din cazuri, sub formă de simple artralgii, uneori însoţite de edem; sînt afectate mai ales articulaţiile tibio-tarsiene, mai rar genunchii sau pumnii; uneori manifestări poliarticulare; c) adenopatii, survin în 1o-3o% din cazuri, mult mai rar splenomegalie moderată.

Tablou biologic. In frotiul medular (precum şi în ganglioni) găsim proliferarea de celule limfoplasmocitare (secretante de Ig) care trec şi cresc progresiv în sîngele periferic. VSH este foarte crescută ca în orice disglobulinemie. Proteinograma arată o gamaglobulinemie foarte marcată (chiar 6o%), iar imunoelectroforeza precizează că este vorba de o creştere a IgM cu valori de peste 3o-5o mg/ml.

Prezenţa de anticorpi antigama G este specifică acestui sindrom; la ultracentrifugare ei dau complexe de sedimentare între 17-19 unităţi Svedberg.

-Confuzia cu un mielom (plasmocitom) se îndepărtează prin proliferarea medulară plasmocitară de tip malign în această afecţiune, la care se adaogă prezenţa de geode osoase şi creşterea de IgG sau a IgA.

Tratament. In afară de repaosul la pat se face corticoterapie: prednison 1 mg/kg/zi, care duce la regresarea purpurei şi a manifestărilor articulare; de asemenea: cloraminofen 4-6 mg/zi timp de 1-3 luni; hidroxiclorochinul 5oo mg/zi, timp de 6 luni pînă la 5 ani. PCH

## V. Sindroame hemoragice de origine hormonală.

1. Menstrele vicariante, sau compensatorii, sînt diateze hemoragice care înlocuiesc total sau parţial sîngerările catameniale. Pot fi reprezentate de epistaxisuri, hemoptizii, mai rar sîngerări oculare sau otoragii. Sîngerările pot fi prevenite prin administrarea de propionat de testosteron timp de 3 zile cu o săptămînă înainte de ciclul menstrual şi o fiolă de metiltestosteron la o săptămînă după ciclul menstrual.

2. Tratamentul îndelungat cu ACTH sau cortizon poate provoca o purpură de natură scorbutică prin epuizarea acidului ascorbic din suprarenale şi din alte ţesuturi. Se produc echimoze, mai ales pe antebraţe.

Tratamentul general al sindroamelor hemoragice de origine vasculară.

In afară de unele tratamente adecvate anumitor forme de vasopatii hemoragice, în terapeutica generală a purpurelor pur vasculare s-au preconizat unele medicaţii generale care cresc rezistenţa endoteliului vascular, precum: vitamina C, vitamina P, Doxium (dobesilat de calciu), Difrarel (antocianozide din Vaccinium myrtillus). O acţiune sigură asupra puseelor evolutive o exercită corticoterapia. Uneori ar duce chiar la vindecare. Ipoteză că fragilitatea vasculară din purpura alergică s-ar datora unei agresiuni asupra peretelui vascular datorită activării plasminei, a dus la utilizarea acidului epsilon-aminocaproic.

Desigur, se vor elimina, după o explorare foarte atentă, factorii cauzali, precum infecţiile de focar, alimentele sau medicamentele alergizante etc. Pe de altă parte, în aplicarea tratamentului se vor evita substanţele sensibilizante ca: sulfamidele, unele antibiotice etc.

## B O L I  H E M O R A G I C E  D E  O R I G I N E  P L A C H E T A R A

Afectarea plachetară, capabilă să ducă la hemoragii, poate fi de ordin cantitativ: plachetopenii (mult mai rar trombocitemii), sau de ordin calitativ, în sensul perturbării uneia sau mai multor funcţii ale plachetelor: trombocitopatii.

## P U R P U R E L E  T R O M B O C I T O P E N I C E

Lipsa de plachete constituie cauza cea mai frecventă a extravazării spontane a hematiilor în derm, adică a purpurei.

Purpurele trombocitopenice pot fi purpure simple, cînd afectează numai tegumentul (echimoze, peteşii, vibicii) sau pot fi purpure hemoragice cînd purpura cutanată se asociază cu hemoragii mucoase (epistaxis, gingivoragii, menoragii) sau viscerale (digestive, renale, oculare, cerebro-meningee etc.).

Examenele paraclinice în purpurele trombocitopenice arată:

-plachetopenie, de obicei sub 50.000/mmc;
-prelungirea timpului de sîngerare;
-iretractilitatea cheagului;
-testul de fragilitate vasculară (testul Rumpell-Leede) pozitiv.

## Clasificarea trombocitopeniilor

Se disting două grupe mari: plachetopenii centrale prin tulburarea producerii medulo-osoase(deci hipo- sau amegacariocitare) şi trombocitopenii periferice, prin exces de distrugere la nivel periferic: în aceste cazuri, numărul de megacariocite medulare este normal sau crescut. Primele pot fi congenitale sau dobîndite, ultimele sînt numai dobîndite.

Tabelul XVIII

Clasificarea trombocitopeniilor

I.-Trombocitopenii prin defect de producere(hipo- sau amegacariocitare):

A.-Pure:

1.-Congenitale şi/sau ereditare: sindromul May-Hegglin; sindromul Aldrich-Wiscott; purpure trombocitopenice asociate cu malformaţii osoase sau cardiace; deficit de trombopoietină; trombocitopenii izolate congenitale şi familiale; leucemie congenitală;

2.-Trombocitopenii neonatale (TNN):

a.-Infecţioase: bacteriene(septicemii); lues congenital; virale: boala incluziunilor citomegalice, herpes, rubeolă, parotidită virală, hepatită epidemică, rugeolă, varicelă; parazitară (toxoplasmoza congenitală);

b.-Toxică medicamentoasă (după clorotiazidă consumată de mamă);

3.-Amegacariocitoza ciclică;

4.-Trombocitopenii pure la adult(Ereditare? Dobîndite?)

5.-Aplazie megacariocitară imunologică de origine infecţioasă;

6.-Hipoplazie medulară selectivă idiopatică;

7.-Trombocitopenii precedînd o leucemie sau boală Hodgkin.

B. Asociate

1. Insuficienţa medulară idiopatică globală

2. Factori agresivi medulari: raze X, izotopi radioactivi; medicamente citotoxice, metale grele; insecticide ca DDT; coloranţi chimici şi organici.

3. Deficite nutriţionale (anemie pernicioasă, scorbut)

4. Procese proliferative substitutive medulo-osoase: leucemii; limfoame maligne; osteomielofibroză; tezaurismoze; afecţiuni granulomatoase (tbc, sarcoidoză); metastaze carcinomatoase.

II. Trombocitopenii prin exces de distrugere (Megacariocitele medulare numeric normale sau crescute).

1. Purpura trombocitopenică idiopatică (PTI): acute, cronice, neonatale.

2. Purpure trombocitopenice secundare

a) Infecţioase (virotice, bacteriene)

b) Toxice: exogene (alcoolism, medicamente); endogene (uremie, tireotoxicoză).

c) Mecanice: operaţii pe cord deschis cu circulaţie extracorporeală; arsuri întinse şi grave.

d) Imunologice: medicamentoase; infecţioase, virotice; LED; posttransfuzionale.

e) Hipersplenism (vezi subiectul): splenomegalia congestivă a hipertensiunii portale din ciroze şi anomalii congenitale sau dobîndite ale sistemului port; tromboze şi stenoze ale venei splenice; Boala Gaucher; tbc şi sarcoidăză splenică; colagenoze (RAA, LED, sindromul Felty).

f) Sindroame de consum: coagularea intravasculară diseminată; hemangioame.

g) Ictere hemolitice dobîndite: purpura trombotică trombocitopenică (sindromul Moschowitz); sindromul ureo-hemolitic (sindromul Evans)

I. TROMBOCITOPENII PRIN DEFECT DE PRODUCERE (CENTRALE)

Trombocitopeniile prin tulburarea producerii medulare, adică prin scăderea mai mult sau mai puţin importantă a numărului de megacariocite, sînt de cele mai multe ori asociate cu anemie şi/sau leucopenie. Există însă şi un număr de cazuri în

care atingerea plachetară este solitară. Se întîlnes mai ales la copil, la care sînt de origine genetică.

A. Trombocitopenii pure prin defect de producere

Defectul de producere se poate diagnostica prin trei metode: examenul măduvei osoase (bogăţia în megacariocite, raportul elementelor pe megacariogramă, aspect morfologic al megacariocitelor), studiul duratei de viaţă a plachetelor cu radiocrom, măsurarea directă a producţiei plachetare (cu ajutorul 75 Se-Metionină).

Cele trei tehnici permit diagnosticul diferenţial astfel: în purpurele trombocitopenice idiopatice de origine periferică măduva osoasă este bogată şi durata de viaţă a plachetelor este diminuată. In deficitul de producere m.o. este săracă, iar durata de viaţă a plachetelor este normală.

1. Trombocitopenii congenitale

a) Sindromul May-Hegglin cuprinde: o trombocitopenie între 30.000-150.000 cu plachete gigante şi corpi Döhle în polinuclearele neutrofile, megacariocitele în număr normal, dar cu anomalii morfologice; anomalia este bine tolerată.

b) Sindromul Aldrich Wiscott are trei semne principale: trombocitopenie, sub 50.000/mmc, infecţii repetate şi leziuni cutanate eczematiforme.

Prognosticul este sever datorită infecţiilor, hemoragiilor şi apariţia uneori de tumori maligne.

c) Deficitul în trombopoietină: este excepţional. Se diagnostichează şi tratează cu injectări masive de plasmă.

d) Purpure trombocitopenice asociate cu malformaţii congenitale. In afară de malformaţii osoase, care sînt cele mai frecvente, se pot asocia anomalii cardiace (dextrocardie, tetralogia Fallot) sau renale. In m.o. megacariocitele sînt foarte diminuate sau chiar absente; plachetopenie sub 40.000; sîngerări severe. Prognosticul este grav, supravieţuirile peste trei ani fiind rare.

2. Trombocitopenii neonatale prin defect de producere

Pot fi datorite unor cauze infecţioase (septicemii, lues congenital), virotice (rubeolă, rugeolă, varicelă, oreion, herpes, hepatită virală). De asemenea administrarea de clorotiazidă unei gravide în cursul ultimei luni de sarcină, poate determina o plachetopenie, fără gravitate, reversibilă.

3. Trombocitopenia sau amegacariocitoza ciclică. Foarte rară. Se caracterizează prin cicluri repetate de hipomegacariocitoză tranzitorie cu plachetopenie. Mecanism necunoscut. Aspectul clinic similar bolii Werlhof. Corticoterapia poate ameliora puseele hemoragice acute.

4. Trombocitopeniile precedînd o hemopatie malignă.
Există plachetopenii care pot apare cu ani de zile înainte de instalarea unei leucemii acute sau a unei boli Hodgkin. Evoluează în trei stadii: a) o perioadă de plachetopenie în jur de 30.000/mmc cu hemoragii importante şi durînd între 6-24 luni; b) o perioadă de vindecare aparentă (legată de corticoterapie, splenectomie sau spontană), care poate dura pînă la 9 ani; c) în sfîrşit, urmează perioada leucemică (leucemie acută mieloblastică) sau o boală Hodgkin.

B. Trombocitopenii prin defect de producere, asociate
1. Insuficiente medulare disociate sau globale idiopatice (vezi insuficienţa medulo osoasă).

2. Factori agresivi medulari. Diverşi agenţi fizici, chimici sau medicamentoşi pot determina plachetopenii prin agresiune directă asupra măduvei osoase ducînd la hipoplazie sau aplazie de obicei globală, în rare cazuri însă predominent sau exclusiv megacariocitară. Printre aceştia se numără: agenţi fizici: raze X, izotopi radioactivi; agenţi chimici: DDT, arsenic, coloranţi, benzol; medicamente: cloramfenicol, fenilbutazonă, preparate organice de arsenic, aurul, azotiperita, substanţe alchilante, sulfonamide, antimetabolite (6-MP etc), tiosemicarbazonele, antitiroidienele, antihistaminicele.

Tratament: corticoizi, transfuzii de plachete, DMP sau BAL în intoxicaţii cu metale grele.

3. Procese proliferative substitutive medulo-osoase.
In leucemiile acute plachetopenia se datoreşte procesului proliferativ invadant. La acesta se adaogă în LLC un proces imunologic analog anemiei hemolitice; în LLC purpura trombocitopenică reprezintă o manifestare finală. In limfoamele maligne hodgkiniene şi nehodgkiniene purpura trombocitopenică poate constitui de asemenea o complicaţie finală. Şi alte procese proliferative medulare pot provoca plachetopenii hi-

po sau amegacariocitare: osteomielofibroza, tbc şi sarcoidoza boala Gaucher, metastazele carcinomatoase osteotrope (cc. brongic, mamar, prostatic).

Tratamentul trombocitopeniilor din procesele infiltrative substitutive medulo-osoase este cel al bolii de bază. Dacă plachetopenia nu se ameliorează prin tratamentul cauzal, splenectomia poate aduce ameliorări durabile. Doan şi col. obţin 85% ameliorări prin splenectomie în leucemii, tbc, LED, sarcoidoză.

## II. TROMBOCITOPENII PRIN EXCES DE DISTRUGERE (PERIFERICE)

Ocupă procentul cel mai mare al purpurelor trombocitopenice. Există forme idiopatice şi forme secundare.

### A. Purpura trombocitopenică idiopatică (PTI)

Denumită şi boala Werlhof, PTI comportă:

a) manifestări hemoragice cutaneo-mucoase şi viscerale;
b) trombocitopenie sub 100.000/mmc;
c) număr normal sau crescut de megacariocite în măduvă;
d) absenţa unei cauze evidente care să explice plachetopenia.

Se distinge o formă acută şi una cronică. Totuşi nu putem şti întotdeauna dacă o PTI aşa zisă acută nu este în realitate un puseu acut în cursul unei PTI cronice.

Diagnostic.

a) Purpura trombocitopenică acută (1/3 din cazuri de PTI). Predomină la copii şi la tineri. Debutează de obicei dramatic, în plină sănătate, cu sîngerări cutanate (echimoze, peteşii), afectînd orice regiune a tegumentului, dar mai ales membrele inferioare. Se adaogă apoi gingivoragii şi epistaxisuri, hemoragii genitale. In cazuri foarte grave hemoragiile pot avea cel mai variat sediu: digestive, oculare, meningeale, cerebrale etc. Nu se observă niciodată hemartroze sau hematoame intramusculare. Splenomegalia este minoră şi apare la 5-10% din cazuri.

Hematologic se constată o plachetopenie severă pînă la dispariţia completă a trombocitelor de pe frotiurile periferice. Sub 50.000 de plachete, timpul de sîngerare, retracţia

cheagului, semnul Rumpell-Leede sînt constant modificate. In măduva osoasă numărul megacariocitelor este normal sau crescut. Uneori megacariograma este deviată la stînga cu predominența formelor bazofile și imature și scăderea pînă la absență a megacariocitelor plachetogene.

Evoluție și prognostic. Majoritatea PTI acute au o evoluție scurtă cu vindecare spontană în 1-8 săptămîni. Un număr redus de cazuri se vindecă după 3-4 luni, altele în mai puțin de un an. Deși rare, recăderile pot reapare oricînd. Cazurile cu evoluție de peste 6 luni trec în cronicitate. Există foarte rare cazuri cu evoluție fatală în cîteva zile, de obicei prin hemoragie cerebrală, mai ales la adulți.

Prognosticul PTI acute este astfel în general favorabil, boala avînd tendință la vindecare spontană care trebuie verificată cel puțin 5 ani. 20% din cazuri cronicizează.

b) Purpura trombocitopenică idiopatică cronică (2/3 din cazuri).

Este mai frecventă la adult. Are un debut mai puțin dramatic, de obicei progresiv și evoluează în pusee repetate. Netratată maladia poate dura de la cîteva luni pînă la toată viața.

Manifestările hemoragice sînt mai sărace și mai puțin importante ca în forma acută. Purpura cutanată este semnul cel mai frecvent, dar oricare din hemoragiile menționate la forma acută pot surveni izolat, mai ales menoragii.

Hematologic, între crize numărul plachetelor poate fi normal, dar de cele mai multe ori se află în jur de 100.000. In pusee coboară sub 50.000/mmc.

In PTI există o hiperdistrugere plachetară, decelabilă prin probe izotopice, durata de viață a plachetelor și sechestrația splenică. Regulă generală: o plachetopenie importantă în care durata de viață a trombocitelor este normală sau nesemnificativ micșorată, se datorește a priori unei tulburări de producere sau unui hipersplenism și nu este vorba de o PTI.

In mod fiziologic, distrugerea are loc în ficat și splină și în mai mică măsură în plămîni. In PTI distrugerea se face în faza inițială predominent în splină; pe măsură ce afecțiunea se învechește, sechestrarea devine din ce în ce mai

mult hepatică.

Diagnosticul pozitiv al PTI, se bazează pe: sediul ubicuitar al sîngerărilor, plachetopenie cu TS prelungit, serie megacariocitară normală sau hiperplaziată, absența unei etiologii evidente, probele izotopice.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu: a) purpurele trombocitopenice periferice secundare unde găsim o cauză determinabilă (hemopatii maligne, colagenoză, intoxicații etc.); b) cu plachetopenii de origine centrală, la care medulograma arată hipo sau aplazia seriei megacariocitare; c) cu purpurele vasculare (tip Schönlein-Henoch), la care numărul de trombocite este normal.

Patogenia PTI. Mecanismul plachetopeniei din PTI este autoimun declanșat de infecții bacteriene sau virotice. Autoanticorpii formați ar acționa nu numai asupra plachetelor, ci și asupra megacariocitelor, datorită unei structuri antigenice comune. Procesul autoimun ar acționa în același timp și asupra vasului.

Tratamentul PTI.

1. Suprimarea sau tratarea cauzei (de pildă o infecție).

2. Transfuzii de plachete, numai în caz de pericol vital și plachetopenie foarte scăzută; pericol de imunizare.

3. Prednison o,5-2 mg/kg/zi. Corticoizii suprimă activitatea fagocitară a SRH, sinteza de anticorpi, stimulează producerea medulară de plachete și par să reducă fragilitatea capilară. Dozele mari (uneori pînă la 25o mg/zi, după Școala anglosaxonă) sînt necesare în unele cazuri în care plachetele sînt sub 1o.ooo/mmc. Uneori plachetele cresc deabia după 2 săptămîni de tratament intensiv. Doze mari vor fi menținute mai multe săptămîni pînă se realizează o stabilizare a numărului de plachete în jur de 5o.ooo/mmc. Dacă însă după 2-3 săptămîni ameliorarea cifrei plachetelor nu se poate menține decît cu doze masive de glucocorticoizi, se va recurge la splenectomie.

4. Splenectomia, indicată în cazurile rezistente la corticoterapie, îndepărtează organul cel mai important de distrugere a plachetelor și de formare a anticorpilor. Splina patologică exersează de asemeni o inhibare a măduvei hematoforma-

toare. De asemenea, splenomegalia pare a influenţa şi funcţia plachetelor în sensul unei mai scăzute agregabilităţi, corectabilă prin splenectomie. După splenectomie plachetele cresc în primele 24 ore, sau în cîteva zile; uneori după 1-2 săptămîni.

5. Recent s-au obţinut rezultate bune cu vincristină (sau vinblastină). Se administrează o,5-2 mg VCR la 7-1o zile, în perfuzie i.v., pînă se obţine o creştere corespunzătoare a numărului de plachete (1-5 injectări). Se recurge la VCR în caz de plachetopenie refractară la prednison. VCR ar acţiona prin paralizarea macrofagelor şi astfel protejarea plachetelor de acţiunea lor fagocitantă.

6. Imunosupresivele. Sînt utilizate în caz de eşec sau contraindicaţii ale corticoterapiei şi splenectomiei. Azatioprina (Imuran) este cea mai frecvent folosită. Se administrează 3 mg/kg/zi, 2-6 săptămîni sub controlul leucogramei (pentru a preîntîmpina o leucopenie gravă). Dacă cifra plachetelor nu este influenţată, se renunţă la tratament. In caz de răspuns favorabil, se continuă cu 1 mg/kg/zi, în tratament de întreţinere. Efectul este mediocru. In schimb riscurile sînt importante: aplazii medulare, septicemii, riscuri teratogene şi carcinogene. In nici un caz nu se vor da la copii.

## Trombocitopeniile neonatale (TNN) imunologice

Alături de factorii infecţioşi, factorii imunologici intervin cel mai frecvent în trombocitopeniile neonatale. TNN imunologice pot fi rezultatul: a) unei alo(izo)imunizări feto-materne contra unui antigen de grup plachetar sau leucoplachetar; b) unei autoimunizări materne (mama suferă de PTI, LED); c) unei sensibilizări de tip alergic (autoimunizare alergică maternă, de pildă la chinidină).

In toate aceste forme se produce o sechestrare splenică a plachetelor sensibilizate de către anticorpi.

Diagnosticul se bazează pe prezenţa unei purpure hemoragice, care apare din primele minute după naştere, sau de la prima oră pînă la 5 zile, însoţită de plachetopenie în jur de 3o.ooo/mmc. Diagnosticul este ajutat de decelarea unui anticorp (IgG) matern activ împotriva plachetelor tatălui şi copilului (aloimunizare), prezenţa unei PTI, LED sau a unei

alergii medicamentoase la mamă.

Tratament. In multe cazuri nu este nevoie de nici un tratament, purpura dispărînd în 8-1o zile. Dar eventualitatea producerii unei hemoragii intracraniene justifică instituirea unei corticoterapii. Tot în scop preventiv se poate administra prednison mamei la o nouă sarcină, cu două zile înainte de naştere. In caz de hemoragii grave se vor face transfuzii cu sînge proaspăt sau concentrate plachetare. Uneori pot fi necesare una sau mai multe exsanghinotransfuzii.

B. Purpure trombocitopenice secundare

1. Purpure trombocitopenice infecţioase. PT pot apare în cursul a diverse viroze: mononucleoză infecţioasă, hepatită epidemică, pneumonie virală etc. Reversibilitatea completă în 2-4 săptămîni, alături de contextul clinic şi epidemiologic, elucidează diagnosticul.

PT acute au fost frecvent notate după infecţii ale căilor aeriene superioare, în scarlatină, febra tifoidă, endocardita Osler, tbc. miliară. In aceste afecţiuni splina este mărită. In majoritatea cazurilor purpura regresează odată cu infecţia respectivă. Numai în caz de sîngerări grave se vor administra transfuzii plachetare şi corticoizi.

2 Purpure trombocitopenice toxice. Pot apare după toxice exogene (benzol, aur, uretan, neosalvarsan, sulfamide, streptomicină) sau în urma unor intoxicaţii endogene: uremie, unele hepatopatii grave şi tireotoxicoza, în care sindromul hemoragic se remite după tiroidectomie.

3 Purpure trombocitopenice mecanice. Plachetopenii se pot găsi consecutiv operaţiilor pe cord deschis cu circulaţie extracorporeală sau după arsuri şi insolaţii.

4 Trombocitopenii secundare imunologice

Trombocitopeniile secundare imunologice sînt de cele mai multe ori de origine medicamentoasă. Au un debut brutal, fie la puţine zile după primul tratament, fie la cea de-a doua cură. Manifestările hemoragice cutanate şi viscerale, sînt în general grave, uneori fatale, iar plachetopenia este profundă. Dar după 2-3 zile de la întreruperea medicamentului, sîngerările cedează brusc, iar numărul plachetelor se reface

(de regulă în 2 săptămîni). Plachetopenia şi sîngerările pot reapare la o nouă reluare a medicaţiei, uneori după ani de zile.

Lista produselor medicamentoase capabile să producă trombocitopenii prin mecanismul hipersensibilităţii se înbogăţeşte zilnic. Chinina şi chinidina ocupă primul loc. La acestea se adaogă: fenilbutazona, antipirina, amidopirina, Na salicilic, clorotiazida şi hidroclorotiazida, clorpromazina, preparatele de aur, bismutul, sulfonamida, digitoxina, fenobarbitalul, clorochin, insulina, ergotamina, streptomicina, novobiocina, HIN, PAS, rifampicina, gantrisina, meprobamat, propiltiuracil.

In principiu, nu numai orice medicament, dar şi orice substanţă chimică cu care a venit în contact un bolnav cu plachetopenie, trebuie suspectată. Dintre medicaţiile enumerate mai sus, chinidina şi barbituricele ating selectiv trombocitele.

Patogenie. Mecanismul imunologic prin care plachetele sînt distruse de către anticorpi a căpătat două interpretări:

a) Acroyd crede că medicamentul (devenit haptenă) antigenizează plachetele; se formează anticorpi antiplachetari care, în prezenţa complementului, aglutinează şi lizează plachetele.

b) Shulman afirmă că medicamentul, devenit antigen, generează formarea de anticorpi. Complexul antigen-anticorp astfel format este adsorbit nespecific pe suprafaţa plachetei. Reacţia antigen-anticorp distruge astfel placheta care este doar un "spectator inocent".

Tratament. De obicei simpla întrerupere a medicaţiei respective este suficientă. Rare ori este necesar tratamentul corticoid şi transfuziile de plachete, ultimele reuşind să se depăşească momentul critic de cîteva ore în care gravitatea sa este maximă.

Amintim, în rezumat la acest capitol, că medicamentele pot determina trombocitopenii prin trei mecanisme: agresiune toxică directă asupra megacariocitelor; agresiune toxică directă asupra plachetelor; agresiune indirectă, imunologică, asupra plachetelor.

5 -Trombocitopenii imunologice infecţioase. Infecţiile bacteriene (mai ales cele ale căilor aeriene superioare datorite streptococului hemolitic) sau virozele (ca mononucleoza infecţioasă) pot determina, în special la copii, purpure trombocitopenice acute, imunologice, agentul bacterian sau viral acţionînd ca o haptenă.

6 -Lupusul eritematos diseminat se poate însoţi, în formele sale severe, nu numai de leucopenie, dar şi de plachetopenie, ambele fiind expresia unui proces de imunizare. Pe de altă parte, în PTI se poate dezvolta cu timpul tabloul unui LED tipic.

7 -Trombocitopenii splenomegalice sau prin hipersplenism.

Orice splenomegalie este capabilă, în principiu, să determine citopenii prin "hipersplenism". Deşi există discuţii asupra acestui concept, faptul important este că în cazul constatării unei sechestraţii splenice în afecţiunile clasate în acest grup, scoaterea splinei duce la regresiunea totală sau parţială a plachetopeniei. (vezi "Hipersplenismul")

8. Trombocitopenii din sindroamele de consum. Trombocitopenia este unul din semnele capitale ale coagulării intravasculare diseminate. Etiologia şi diagnosticul lor vor fi discutate la capitolul respectiv.

9 Ictere hemolitice dobîndite cu trombocitopenie.

a) Sindromul Moschowitz sau microangiopatia trombotică sau purpura trombotică trombocitopenică (PTT) este o boală imunologică prezentînd tetrada clinică: 1. purpură trombocitopenică (peteşii, echimoze, hematurie, metroragii, uneori hemoptizii şi hemoragii digestive); 2. anemie hemolitică cu probe imunologice negative; 3. insuficienţă renală foarte precoce; 4. semne neurologice variate şi fugace, de la semne de focar (hemi sau monoplegie, afazie, pareză facială) pînă la tulburări psihice (agitaţie, delir, confuzie).

Bolnavii sînt febrili, prezintă infarcte poliviscerale, tromboflebite, endocardită vegetantă, atingeri miocardice.

Hematologic: anemie gravă hemolitică şi o asociere caracteristică între hematii sferocitare şi hematii fragmentate de o formă particulară, "în coif"; o leucocitoză pînă la 50.000/mmc.

Evoluţia bolii este de obicei acută, fatală în cîteva zile sau săptămîni, rare ori 2-3 ani.

Tratamentul: a) corticoizi în doze masive (150-500 mg prednison zilnic); b) splenectomie; c) Dextran 70 (inhibă funcţia plachetelor). Combinarea acestor trei metode, pare a da rezultatele cele mai durabile. In caz de CIVD evidentă, se va adăuga heparină.

b) Sindromul Evans

Constă în asocierea unei anemii hemolitice autoimune cu PTI. Afecţiunea se poate completa cu atingere renală (hematurie, hipertensiune arterială, uremie). Poate sfîrşi cu un tablou de LED sau poate evolua către sindromul Moschowitz.

## SINDROAME HEMORAGICE PRIN MODIFICARI CALITATIVE ALE PLACHETELOR (TROMBOCITOPATII)

Trăsătura comună a trombocitopatiilor este prelungirea timpului de sîngerare cu proba garoului pozitivă, la care se adaogă modificări morfologice ale trombocitelor: anizoplachetoză (de la forme mici la megatrombocite), plachete amorfe, involutive (cu granulaţii puţine sau absente). Există forme constituţionale şi forme dobîndite.

I. Trombocitopatii constituţionale. Aici se clasează între altele:

a) Trombastenia Glanzmann, în care sîngerările apar din primele 6 luni şi care se datoreşte unor anomalii funcţionale plachetare multiple, mai ales deficite în ATP, deficite care determină lipsa de formare a pseudopodelor, lipsa de agregare şi adezivitate. Tratament: transfuzii de sînge.

b) Sindromul Willebrand-Jürgens se datoreşte tulburărilor în eliberarea factorului 3 plachetar, indispensabil pentru formarea tromboplastinei. Mai puţin gravă decît trombastenia. Tratamentul şi aici este pur substitutiv (transfuzii).

c) Boala Willebrand comportă: prelungirea TS, diminuarea adezivităţii plachetare şi o deficienţă a factorului antihemofilic VIII. Hemoragiile debutează din prima copilărie. Tratament: transfuzii de sînge proaspăt, plasmă sau fracţiuni concentrate, mai ales crioprecipitat. Uneori corticoterapie

în doze mari (PDN 2 mg/zi).

II. Trombocitopatii dobîndite.

1. Manifestări hemoragice cu deficiență în eliberarea factorului 3 plachetar au fost semnalate în numeroase condiții patologice: sindroame mieloproliferative, limfoame maligne, macroglobulinemia Waldenström, mielomul multiplu, unele hepatopatii, după perfuzii cu dextran.

Tulburări ale adezivității plachetare, răspunzătoare de prelungirea timpului de sîngerare au fost găsite: insuficiența renală și sindromul nefrotic; sindroame mieloproliferative, agamaglobulinemii, macroglobulinemii și mielom; anemii refractare, scorbut, hepatopatii, LED.

Tratamentul trombocitopatiilor dobîndite comportă tratamentul bolii de bază și transfuzii cu concentrate plachetare asociate cu corticoizi în cazurile cu hemoragii importante.

2. Tulburări calitative ale plachetelor de origine medicamentoasă. Un mare număr de medicamente sînt capabile să se interfereze cu diferitele secvențe ale hemostazei primare.

a) Inhibitori ai eliberării factorului 3 plachetar (ADP): aspirina, indometacina, acidul mefenaminic, amidopirina, paracetamolul, fenilbutazona, procaina, xilocaina, clorpromazina, prometazina (Romergan), imipramina (Tofranil); alfablocanți (Fenoxibenzamina, Regitina) care inhibă "releas-ul" datorită catecolaminelor.

b) Inhibitorii agregării sînt, alături de aspirină, cei mai importanți inhibitori ai hemostazei primare. Unii dintre ei sînt utilizați în terapeutică tocmai în acest scop. Ei sînt următorii: dipiridamolul (Persantin); prostaglandinele; trimetilxanticele (teobromină, teofilină, cofeină).

c) Inhibitori ai adezivității plachetare (ai reacției dintre plachete și colagen): fenilbutazonă, aspirină, dextran-7o (Macrodex), rezerpină, IMAO, clofibratul (Lipavlon). Toate aceste substanțe, capabile să modifice hemostaza primară și în primul rînd aspirina, pot determina modificări variabile ale examenelor funcționale plachetare (TS, timp de agregare).

Aceiași agenți pot, dimpotrivă, să prezinte un interes major ca tratament antitrombotic: fie luați izolat ca tratament profilactic; fie asociați cu antivitamine K, permițînd

astfel să diminue numărul emboliilor arteriale şi pulmonare după proteze valvulare, sau să prevină respingerea în grefele renale.

## TROMBOCITOZE (TROMBOCITEMII)

Acest grup de afecţiuni se caracterizează printr-o creştere a numărului de plachete peste 500.000/mmc, putînd atinge valori de 1-2-5 mil./mmc. Ele pot fi secundare (splenectomie, atrofie splenică, boala Hodgkin, tromboza venei splenice, carcinoame profunde) sau primitive: trombocitemia esenţială, afecţiune foarte rară, constituind una din componentele sindroamelor mieloproliferative, alături de leucemia granulocitară cronică, boala Vaquez şi osteomielofibroza.

Trombocitemia esenţială (sau mieloză megacariocitară) se caracterizează clinic prin splenomegalie (uneori şi hepatomegalie), manifestări trombotice în orice teritoriu vascular şi sîngerări (în 30-50% din cazuri).

Hematologic: plachete foarte crescute, între 500.000-10.000.000/mmc cu hiperplazie megacariocitară medulară. GA, 15-30.000/mmc, GR, 5-6 mil./mmc. Sîngerările se explică prin anomalii funcţionale ale plachetelor şi supraadăugarea unei CIVD.

Tratament. Citostatice: $P_{32}$, busulfan şi mai ales ciclofosfamidă care se adresează mai ales seriei plachetare. Antivitamine K în caz de tromboze, heparină în cazurile complicate cu CIVD.

## SINDROAME HEMORAGICE PRIN DEFICIT AL FACTORILOR COAGULARII (COAGULOPATII)

### Hemofilia.

Afecţiune constituţională, hemofilia este cea mai frecventă dintre coagulopatii şi se datoreşte, în marea majoritate a cazurilor, deficitului în globulina antihemofilică (GAH), adică factorul VIII, mult mai rar deficitului în factor Christmans sau IX. Rezultă astfel două mari grupe: hemofilia A şi B.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe următoarele elemente:

- sex masculin cu transmitere maternă;

- hemoragii apărute în primul an de viaţă, cu aspect şi sediu caracteristice: hematoame (cutanate, intramusculare, retroperitoneale) şi hemartroze, provocate de traumatisme minore;

- consecutiv hemartrozelor, prezenţa aproape constantă, începînd de la vîrsta şcolară, a deformaţiilor, anchilozelor sau semianchilozelor articulare, în primul rînd la genunchi şi coate;

- tulburări ale testelor coagulării: timpul de coagulare Lee White sau Howell prelungit (mai multe ore), scăderea importantă a consumului de protrombină, lipsa factorului antihemofilic (scăzut de obicei sub 5%); teste nemodificate: timpul de sîngerare, numărul şi calitatea plachetelor, timpul de protrombină, fibrinogenul.

Diagnostic diferenţial. Trebuie semnalate următoarele aspecte ,pentru a nu se face deschidere chirurgicală care poate fi dezastruoasă:

- un hematom în muşchiul psoas poate simula o apendicită acută;

- un hematom al muşchilor marii drepţi şi transverşii abdominali poate simula un sindrom intraperitoneal.

Tratament. Se va institui cu maximum de promptitudine, în primele 12 ore, condiţie absolut necesară pentru a se evita sechelele grave care pot urma după hemoragiile intraarticulare sau intramusculare. Producerea de sechele anatomice şi funcţionale este aproape constantă, dacă aplicarea tratamentului se face după 48 de ore de la instalarea sîngerărilor.

Tratamentul hemofiliei A. In scopul substituirii factorului VIII deficitar, se pot utiliza:

a) sînge integral proaspăt, util mai ales în hemoragii mucoase şi în caz de anemie gravă; este rar folosit, datorită volumului mare necesar;

b) plasmă integrală proaspătă (globulina antihemofilică are o durată de semiviaţă de aproximativ 16 ore şi se găseşte numai în plasmă, fiind absentă în ser) sau plasmă congelată;

c) plasmă antihemofilică liofilizată, care-şi păstrează aproape integral activitatea sa în factor VIII;

d) preparate concentrate, care au avantajul injectării

unui volum mult mai redus; se pot folosi: crioprecipitatul (globulina antihemofilică liofilizată), sau concentrat de factor VIII, fracţiunea I-VIII Cohn etc. Aceste preparate să găsesc sub formă de pulbere uscată în flacoane şi se utilizează prin reconstituire înainte de perfuzare, cu 1oo ml apă distilată. Activitatea lor variază, fiind echivalentă cu 4oo-8oo ml plasmă proaspătă.

In practică, în raport cu severitatea hemoragiilor şi greutatea bolnavului, este nevoie de 12-2o ml plasmă/kg/zi, în primele 2-4 zile. Cantităţile de plasmă se vor scădea apoi progresiv, în funcţie de evoluţia sîngerărilor şi de consumul de protrombină, ajungîndu-se la o perfuzie de 3oo ml/24 ore.

Evident, în caz de accidente hemoragice deosebit de grave, riscul supraîncărcării cardio-vasculare pe care-l comportă cantităţile excesive de plasmă necesară, este greu de evitat. In aceste cazuri se impune folosirea produselor antihemofilice concentrate (crioprecipitat, concentrat de factor VIII).

Pentru urmărirea tratamentului hemofilicului, ne vom conduce nu după timpul de coagulare (poate fi normal!), ci după timpul de consum al protrombinei (normal 2o-3o sec), a cărei corectare reflectă corectarea deficienţei în formarea tromboplastinei endogene. Evident, ideal ar fi să ne ghidăm după concentraţia în factor antihemofilic, dar dozarea sa nu este posibilă decît în laboratoare specializate.

Alte tratamente generale:

1. In hemartroze se recomandă adăugarea la tratamentul substitutiv, a corticoterapiei: prednison, o,5-1-1,5 mg/kg/24 de ore, timp de 8 zile, după care se diminuă progresiv. Intreruperea corticoterapiei se va face la cîteva zile după ce articulaţia şi-a reluat activitatea. Antalgicele sînt necesare în primele 24-36 de ore care preced acţiunea netă a prednisonului.

Corticoterapia a fost recomandată şi în hematurii, deoarece se pare că în cursul episoadelor de sîngerare există o alterare a permeabilităţii capilare renale, asupra căreia steroizii ar avea efect favorabil. De asemenea corticoterapia sub formă de hemisuccinat de hidrocortizon în perfuzie, 1oo-3oo mg/zi, este utilizată în scopul prevenirii apariţiei de

anticorpi.

2. O medicaţie care a fost propusă în hemofilie este acidul epsilon-amino-caproic (EACA). Unii autori îl indică în orice sîngerare hemofilică, în ipoteza favorizării formării de cheaguri mai puţin susceptibile de fibrinoliză. Folosirea de EACA reduce cantitatea tratamentului substitutiv. Utilizările cele mai eficiente par a fi în hemoragiile bucale şi în epistaxisuri, precum şi în cursul extracţiilor dentare.

Doza de EACA recomandată este de o,lo-o,4o g/kg/24 ore, în 4 prize. El poate fi administrat, fie i.v., fie per os, folosind în acest scop fiole buvabile: capramol,fiole de 2o ml, conţinînd 5 g EACA, şi Hemocaprol, fiole de 2o ml, conţinînd 4 g EACA.

3. Antibioterapia este necesară în caz de epistaxis sau sîngerări bucale.

Contraindicaţie absolută la un hemofilic: injecţiile intramusculare. Foarte rar se pot face injecţii strict subcutanate, cu un ac cu bizou scurt, pe faţa externă a braţului stîng, urmată de o compresiune manuală de lo min., după care se va aplica, pentru 24 de ore, un pansament compresiv. Aceleaşi măsuri se vor lua şi pentru injecţiile i.v.

Tratament local. Hemostaza locală a plăgilor operatorii sau accidentale se va asigura prin aplicaţii de trombină, în pansamete compresive din vată şi tifon, sau cu burete de fibrină.

Tratamentul hemartrozelor implică repaus la pat în poziţie funcţională, într-o gutieră (membrul inferior în extensie, cel superior în uşoară flexiune), pansament compresiv şi pungă cu gheaţă. Nu se vor face puncţii. După cîteva zile, masaje şi mobilizare prudentă. Dacă membrul respectiv s-a fixat în poziţie vicioasă, tratament ortopedic sub transfuzii.

Tratamentul hemofiliei B. Deoarece factorul IX nu se distruge prin conservare, pentru tratamentul hemofiliei B pot fi folosite plasma şi sîngele, atît proaspete, cît şi conservate. Ele pot fi injectate o dată la 24 de ore, deoarece durata de viaţă a factorului IX este mai lungă decît cea a GAH. Tratamentul de elecţie se face cu produsul concentrat denumit PPSB (conţine: protrombină, proconvertină, factor Stuart şi factor

antihemofilic B). Activitatea factorului IX în această fracţiune este de 2o-3o de ori superioară unui volum egal de plasmă proaspătă.

## Boli ale complexului protrombinic

(Tulburări ale protrombinei şi ale factorilor sistemului extrinsec: V, VII, X)

In acest capitol sînt incluse tulburări ale factorilor căii exogene a coagulării, adică a acelui sistem în care transformarea protrombinei în trombină are loc sub acţiunea tromboplastinei tisulare, respectiv "extrinsece". Aceste tulburări au în comun prelungirea timpului de protrombină (indicele Quick).

In tabelul XIX_ sînt specificate afecţiunile în care se pot întîlni deficite izolate sau asociate ale protrombinei, proaccelerinei, proconvertinei şi factorului Stuart. Deficitele izolate sînt foarte rare, putînd fi congenitale sau cîştigate; diagnosticarea lor necesită dozarea izolată a fiecărei enzime; pot da hemoragii grave corectabile cu transfuzii.

In practica zilnică, trebuiesc însă cunoscute deficitele asociate ale complexului protrombinic. Ele sînt dobîndite şi poartă numele de hipoprotrombinemii adevărate, spre deosebire de deficitele izolate, care sînt denumite şi pseudohipoprotrombinemii.

Faptul că protrombina este sintetizată de ficat şi că în acest scop este necesară vitamina K, ne face să înţelegem uşor pentru ce cele mai multe hipoprotrombinemii cîştigate vor fi întîlnite pe de o parte, în tulburări ale metabolismului vitaminei K (carenţă, rezorbţie defectuoasă, utilizare scăzută), iar de pe altă parte, în bolile hepatice care duc la o sintetizare insuficientă a vitaminei K. Rezultă deci că de fapt hipoprotrombinemiile corespund de cele mai multe ori lipsei de vitamină K. Ea poate apare în următoarele circumstanţe:

a) Un aport insuficient de vitamină K se poate produce prin lipsă de sintetizare intestinală datorită inhibării bacteriilor intestinale de către antibiotice şi substanţe chimice.

b) O rezorbţie redusă poate avea loc în toate cazurile

Tabelul XIX Boli ale complexului protrombinic

| | |
|---|---|
| **A. Deficitul unui singur factor** | |
| Protrombină | Deficit congenital<br>Unele hemopatii |
| Proaccelerină | Deficit congenital (boala Owren)<br>CIVD<br>Fibrinoliză primară<br>Hemopatii<br>Tuberculoză pulmonară<br>Rx-terapie, $P_{32}$<br>Cefalosporine |
| Proconvertină | Deficit congenital<br>Afecţiuni hematologice<br>Primul stadiu al avitaminozei K şi al hemopatiilor |
| Factorul Stuart | Deficit congenital<br>Unele hemopatii |
| | |
| **B. Deficitul mai multor factori** | |
| Proconvertină<br>Protrombină adevărată | Avitaminoza K (icter obstructiv, tratament anticoagulant)<br>Boala hemoragică a noului născut<br>Hepatita acută benignă sau prelungită<br>Cirozele hepatice în perioada de stare<br>Intoxicaţii cu As şi sulfură de carbon |
| Proconvertină<br>Protrombină<br>Proaccelerină | Hepatită acută cu evoluţie fatală<br>Ciroza decompensată în faza terminală<br>Afecţiuni hematologice<br>Boala hemoragică a noului născut |

de absorbţie intestinală deficitară (diarei prelungite, spru, steatoree, pancreatită cronică, ingestia de ulei de parafină) sau cînd bila, indispensabilă pentru absorbţia vitaminei K, este absentă din intestin (icter mecanic în primul rînd, fistulă biliară).

Sîngerările din icterul mecanic şi fistula biliară sînt predominent digestive; se adaugă purpură cutanată şi echimoze, hemoragii mucoase. Administrarea de vitamină K opreşte hemoragiile prin corectarea hipoprotrombinemiei. De notat că hemoragiile se pot manifesta abia cu ocazia unei intervenţii chirurgicale, pînă atunci fiind latente.

c) Utilizarea defectuoasă a vitaminei K are loc în două împrejurări: afecţiuni hepatice şi administrarea de medicamente care inhibă vitamina K.

In hepatopatii, mai ales în cele grave, extensive, insuficienţa celulară duce la diminuarea sintezei de protrombină, precum şi a factorilor V, VII, X. Sîngerările constau din purpură şi echimoze cutanate, hematoame, după traumatisme minime, epistaxis, gingivoragii, hematurie. In ciroză se adaogă CIVD.

d) Administrarea de anticoagulante cumarinice, salicilaţi, PAS şi preparate analoage, determină hipoprotrombinemie prin inhibiţie competitivă asupra vitaminei K, dar şi prin blocarea sintezei protrombinei în celula hepatică, datorită acţiunii directe asupra mitocondriilor. Sînt deficitari de asemenea factorii VII şi X, iar factorul V numai la supradozări ridicate cu leziuni hepatice consecutive, grave.

Sîngerările apar de obicei la valori de 10% ale indicelui Quick, cele mai frecvente fiind epistaxisul, hemoptizia, hemoragiile digestive, purpura cutanată.

e) Alte cauze de hipoprotrombinemii (asociate cu scăderi ale altori factori ai complexului extrinsec): medicamente: salicilicele, fenilbutazona, tiuracilul, unele sulfonamide şi antibiotice care acţionează asupra florei intestinale împiedicînd sinteza vitaminei K; unele intoxicaţii cu Pb, fosfor, sulfură de carbon, tetraclorură de carbon, benzol; razele ionizante, silicozele; unele hemopatii: leucemii, anemii, boala Hodgkin; unele infecţii (mai ales tbc), cardiopatiile

decompensate cu stază hepatică, boala Basedow, bolile reumatismale.

Tratamentul hipoprotrombinemiilor

Hipoprotrombinemiile din icterele obstructive se corectează prompt cu vitamina $K_1$, intravenos, Konakion 1-2 fiole a 10 mg. In hipoprotrombinemiile apărute după tratamentul cu preparate cumarinice (Trombostop) se vor administra doze mari de vitamina K (Konakion) i.v. 20-30 mg. Uneori sînt necesare şi transfuzii de sînge, plasmă, sau de preferat PPSB.

In afecţiunile hepatice acţiunea vitaminei K este în funcţie de gravitatea leziunilor celulare, deci de gradul deficienţei de utilizare. Niciodată nu se realizează însă o corectură atît de promptă şi completă ca în icterul mecanic. Totuşi, în caz de hemoragii va fi încercată vitamina K. Cortizonul poate induce şi el corectări ale protrombinei.

## Boli ale fibrinogenului

Este de subliniat că scăderea fibrinogenului trebuie să fie foarte accentuată pentru a se manifesta clinic, şi anume sub 60 mg%; sub 20 mg% sîngele devine incoagulabil.

1. Fibrinogenopenia constituţională este bine tolerată, dar afibrinogenemia, este o afecţiune foarte gravă, viaţa nu este posibilă decît sub administrare de fibrinogen intermitent.

2. Dintre fibrinogenopeniile dobîndite cele mai frecvente se întîlnesc în insuficienţa hepatică (ciroză, în primul rînd), dar cele mai grave, cu manifestări hemoragice importante, se găsesc în bolile fibrinolizei: fibrinoliza primară şi CIVD (vezi următorul capitol).

## Boli ale fibrinolizei

Se disting două grupe de sindroame fibrinolitice: fibrinoliza primară (FP) şi fibrinoliza secundară din cadrul coagulării intravasculare diseminate (CIVD). Prima afecţiune este foarte rară, în clinică întîlnindu-se obişnuit fibrinoliza secundară din CIVD. Există FP şi CIVD acute şi cronice. In cele ce urmează vom trata numai formele acute, formele cronice fiind de obicei asimptomatice.

A. Fibrinoliza primară acută (FPA)

Definiţie şi etiologie. Fibrinoliza primară este consecinţa ruperii echilibrului dintre mecanismul fiziologic al coagulării şi sistemul fibrinolitic, în favoarea creşterii exagerate a fibrinolizei. Aceasta are loc în împrejurări patologice, cînd enzimele, capabile să declanşeze fibrinoliza, pătrund masiv în circulaţie. Este vorba de:

- trecerea brutală în circulaţie de activatori tisulari (lizokinaze) ai plasminogenului în unele intervenţii chirurgicale şi obstetricale; plasminemia masivă lizează fibrinogenul circulant, realizîndu-se tabloul unei FP cu evoluţie acută şi supraacută;

- creşterea activatorilor fibrinogenului în terapeutica trombolitică (streptokinază şi urokinază);

- lezarea directă a fibrinei de către enzime proteolitice, altele decît plasmina (enzima care produce fibrinoliza), în unele carcinoame de prostată.

Tablou clinic. Fibrinoliza primară în forma ei acută realizează cel mai grav sindrom hemoragic din cîte se pot observa, abundenţa excesivă a hemoragiilor permiţînd ca diagnosticul să fie evocat încă de la început. Cum FP apare de obicei în circumstanţe chirurgicale, hemoragiile apar exploziv, în primul rînd din plagă şi drenuri, bolnavul şi masa de operaţie fiind literalmente scăldate în sînge. Intregul corp este acoperit de echimoze şi hematoame gigante.

La fel de brutală şi rapidă, ca şi debutul, este şi oprirea hemoragiilor în cazurile favorabile, cu vindecare spontană. De obicei însă bolnavii se pierd dacă nu se intervine extrem de prompt cu inhibitori ai enzimelor fibrinolitice şi compensare volemică.

Diagnostic pozitiv:

- în fibrinolizele supraacute sîngele este incoagulabil, chiar dacă se adaogă trombină, ceea ce denotă dispariţia fibrinogenului circulant: diagnosticul se impune şi cere măsuri de cea mai mare urgenţă;

- în fibrinolizele intense acute diagnosticul biologic cel mai rapid se face pe un semn: scurtarea importantă a tim-

pului de liză a euglobulinelor (sub 30 min). Produşii de degradare ai fibrinei în ser sînt foarte crescuţi.

Diagnosticul diferenţial al fibrinolizei primare se face cu coagularea intravasculară diseminată şi el va fi discutat în capitolul următor.

Tratament. Constă din administrarea a două droguri principale: inhibitorul Kunitz şi acidul epsilon-amino-caproic (EACA), la care se adaugă compensarea volemică.

Inhibitorul Kunitz, este extras din pancreas şi este foarte activ asupra plasminei. Se află în comerţ sub numele de Iniprol (fiole de 5 ml, conţinînd 1.000.000 U). In fibrinolizele acute, doza iniţială va fi de 4-8 milioane U.I.P, administrată i.v. în mai puţin de 5 min. Doza se repetă eventual după o oră. Se poate administra de asemenea inhibitorul Frey (Trasilol, Zymofren )100.000-500.000 U.K.I., i.v.; eventual se repetă.

EACA este un inhibitor al activării plasminogenului. Se administrează 4-6 g doză iniţială şi se continuă cu perfuzii i.v. în ritmul 1 g/oră, în ser glucozat. Se pot atinge doze totale de 25-30 g/24 de ore; în medie 10-12 g.

Ordinea de administrare: inhibitorii vor fi injectaţi primii pentru a fi inhibată prompt plasmina deja formată şi aflată liberă; apoi se va administra EACA, care va inhiba producerea de plasmină.

Odată cu administrarea de inhibitori se face compensarea volemică, aceasta rămînînd esenţială. Se fac transfuzii masive cu sînge proaspăt (sub 24 de ore); cantitatea de sînge necesară poate să atingă 4-6 sau chiar 10 l/24 de ore.

## B. Coagularea intravasculară diseminată

Definiţie fiziopatologică: coagularea intravasculară diseminată (CIVD) este un proces de activare exagerată şi accelerată a reacţiilor în cascadă care au loc în coagularea fiziologică, reacţii care duc la depuneri de cheaguri în teritoriul microcirculaţiei întregului arbore vascular. In cursul depunerilor de trombi pe endoteliul vascular se consum[illegible] factori ai hemostazei (trombocite, fibrinogen, enzime ale complexului protrombinic), de unde şi denumirea de "coagulopat

de consum".

Sărăcirea sîngelui în factorii amintiţi duce la hipocoagulabilitate cu hemoragii consecutive. Aceste hemoragii sînt suplimentate de o fibrinoliză secundară, declanşată de fibrina din cheaguri, care transformă plasminogenul în plasmină. Atît timp cît fibrinoliza nu este prea intensă, ea are rolul fiziologic de a repermeabiliza microcirculaţia trombozată. Dar cînd reacţia este intensă şi generalizată, hemoragiile din faza a doua sînt suplimentate pînă la tablouri clinice cataclismice, sîngele putînd deveni practic incoagulabil.

Procesul de CIVD/ este declanşat de cele mai multe ori de diverşi factori trombogeni (tisulari, vasculari, hemodinamici), care activează sistemele extrinsec şi/sau intrinsec, ducînd la formarea de trombină. Aceasta transformă fibrinogenul în fibrină, care se va depune sub formă de cheaguri în capilare, precum şi în venule şi arteriole de calibru foarte mic.

Administrarea heparinei are drept scop să contracareze diversele efecte ale trombinei.

Circumstanţe etiologice (pentru detalii vezi Vademecum de Urgenţe Medicale): circumstanţe obstetricale (embolia lichidului amniotic, placenta praevia, dezlipirea prematură a placentei, retenţia oului mort etc); circumstanţe chirurgicale (chirurgia toracică şi cardiacă, chirurgia prostatei, arsuri etc); stările de şoc (traumatic, hemoragic, toxic, endotoxinic, septic, anafilactic, transfuzional etc.); stări hemolitice intravazale; hemopatii maligne; carcinoame pulmonare, uterine, prostatice, gastrice, pancreatice; leziuni endoteliale grave şi extinse din embolia pulmonară, tromboza venei renale; policitemii; pancreatita acută hemoragică; septicemia cu colibacil (după avort criminal), septicemia cu meningococ, cu pneumococ, septicemii de origine virală şi rickettsiozică; sindromul Waterhouse-Friderichsen şi purpura fulminans; complexele antigen-anticorp din diverse stări imunologice: reacţii posttransfuzionale prin incopatibilitate, reacţii alergice, glomerulonefrita acută şi cronică, nefrita lupică, colagenoze; ciroze; intoxicaţii cu acid acetic, nicotină, arsenic; insuficienţa renală acută, insolaţie, de-

compensările acute din cursul insuficiențelor respiratorii cronice, HTA malignă, coma hepatică, splenopatiile congestive.

Tablou clinic. Dacă cea mai mare parte a cazurilor de CIVD sînt oculte și tranzitorii, sau multe din ele evoluează cronic, fără manifestări hemoragice, în schimb formele acute evoluează cu simptomatologie gravă sau foarte gravă. Se caracterizează prin îmbinarea aparent paradoxală a unor procese concomitente trombotice și hemoragice.

Primele semne apar datorită trombozelor în microcirculație cu infarctizări consecutive: cianoză intensă a extremităților ("nas negru"), purpură necrotică, dureri musculare sau renale, fenomene neurologice, insuficiență respiratorie și renală grave, cu oligoanurie, ulcerații acute ale stomacului și intestinului, rar tromboze ale membrelor.

Apoi apar manifestări hemoragice: echimoze, peteșii cutanate și mucoase de tip trombocitopenic, epistaxisuri și gingivoragii, hemoragii viscerale, mai ales digestive și respiratorii, hematurie, hemoragii cerebrale, peteșii la nivelul garourilor și sîngerări prelungite la locurile de puncție.

La tromboze și hemoragii se adaugă tabloul foarte polimorf al diverselor condiții patologice cauzale.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe:

a) prezența unui context etiologic semnificativ, capabil să ducă la CIVD;

b) prezența unei diateze trombotice și hemoragice;

c) pozitivitatea următoarelor trei teste:

- scăderea plachetelor sub 100.000/mmc (semnul cel mai util);

- scăderea indicelui Quick (timpul de protrombină) sub 50%;

- scăderea fibrinogenului sub 2 g‰ (semnificativ cînd scade sub 1,6 g‰).

La aceste teste se adaugă decelarea monomerilor de fibrină prin testele de paracoagulare: testul de gelificare cu etanol și testul de precipitare cu sulfat de protamină. Ele sînt pozitive în primele 24 de ore, apoi se negativează dacă CIVD a fost stăpînită. In caz contrar, pozitivitatea poate persista mai multe zile.

Toate aceste teste sînt deosebit de prețioase în practică pentru, că pot fi efectuate în orice laborator și pot fi repetate la nevoie (în primele zile mai ales) de 2-3 ori în 24 de ore. In laboratoare specializate se poate urmări tratamentul și sub urmărirea timpului de trombină (normal 15-2o sec); iar fibrinoliza secundară se va urmări prin testul von Kaulla (normal peste 12o minute).

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu fibrinoliza primară. Aceasta este însă foarte rară, fibrinoliza fiind aproape totdeauna secundară unei CIVD. In practică, trebuie de știut: a) fibrinoliza primară este un cataclism major, care se instalează cu mare brutalitate și comportă sîngerări foarte severe; b) în aceste cazuri identificarea fibrinolizei se va face prin timpul de liză a euglobulinelor (testul von Kaulla); scăderea acestui timp sub 3o minute, în lipsa plachetopeniei, indică o fibrinoliză primară.

N.B. Nu rareori singurul test pozitiv în CIVD este plachetopenia, care autorizează tratamentul heparinic în context clinic și etiologic evocator!

Tratamentul CIVD constă în mod esențial în administrarea de heparină; la acesta se va adăuga, în caz de necesitate: plasmă (pentru înlocuirea factorilor de coagulare consumați), masă eritrocitară și concentrate plachetare; administrarea de acid epsilon-amino-caproic (EACA) rămîne discutabilă, în orice caz, de excepție:

a) Heparina se administrează, bineînțeles, chiar dacă există hemoragii. Doza inițială 25 mg, i.v., după care se instalează imediat perfuzie continuă în doză de 2-5 mg/kg/24 de ore. Se poate administra și discontinuu, la 4-6-8 ore, dar perfuzia continuă este de preferat în cazurile grave. De subliniat că nu supradozările, ci subdozările sînt periculoase. Heparina se va administra un timp suficient de îndelungat, pentru a oferi o șansă reală de răspuns bolnavului.

b) Substituirea factorilor coagulării consumați, în primul rînd a fibrinogenului, se face cu plasmă (6oo ml la o persoană de 6o kg) și numai în caz de sîngerări grave (gastrointestinale, renale, gingivale). Cînd pierderile de sînge și hemoliza sînt importante, se va administra masă eritrocitară;

dacă plachetopenia este importantă, se vor administra concentrate trombocitare. Dar toate aceste transfuzii substituţionale se fac exclusiv sub acoperire de heparină, care rămîne tratamentul de fond în continuare;

c). Tratamentul fibrinolizei secundare cu EACA este controversat şi se face numai excepţional, în caz de persistenţă a unor hemoragii grave şi numai cînd timpul de liză al euglobulinelor este foarte scăzut (sub 30 min). Se vor administra la început 5 g(20 ml), i.v., apoi 1 g/oră, pînă la doza totală de 12-24 g/24 ore. După caz, se va repeta doza la fiecare 12 sau 24 h, pînă ce hemoragia se opreşte. Este de la sine înţeles că administrarea heparinei rămîne terapia de fond în continuare.

Recent s-a afirmat că în 3 situaţii: carcinomul prostatic, embolia amniotică şi şocul caloric se produc concomitent şi CIVD, şi fibrinoliză primară. In aceste cazuri, tratamentul fibrinolizei primare, asociată cu CIVD, se face cu EACA, dar, bineînţeles, sub heparină, care va trata CIVD;

d). Tratamentul cu antitrombină III(AT III). Recent, s-a încercat în CIVD terapia cu concentrat de AT-III (singur sau asociat cu heparină), în doze variind între 1750-3300 U. AT-III este un antifactor natural cu puternică acţiune asupra factorilor activaţi şi în acelaşi timp este un cofactor heparinic, fiind necesar pentru acţiunea heparinei. Utilizarea AT-III introduce o terapie fiziologică în CIVD.

e). Tratamentul afecţiunii de bază trebuie efectuat cu toată promptitudinea şi energia, adaptat cauzei respective;

f). Tratamente adjuvante: papaverină pentru repermeabilizarea capilară; tratamentul acidozei. Corticoizii vor fi în general evitaţi, întrucît blochează SRH.

# BOLILE APARATULUI DIGESTIV

## PATOLOGIA ESOFAGULUI

### 1.-Tulburări motorii esofagiene

a.-Megaesofagul idiopatic.Sinonime: cardiospasm, achalazie. Definiţie: dilatarea progresivă esofagiană secundară degenerescenţei plexului Auerbach. Consecutiv, se produce insuficienta relaxare a sfincterului gastro-esofagian şi dispariţia peristaltismului normal(înlocuit de contracţii necoordonate). Diagnosticul pozitiv este sugerat clinic( disfagie intermitentă, dureri retrosternale cu caracter de "crampă", regurgitaţii fade, uneori cu alimente ingerate cu 24 h înainte) şi se precizează radiologic(dilataţie marcată a esofagului, cu pereţi supli, regulaţi şi "cameră cu aer"superioară). Caracterul "idiopatic" se precizează prin excluderea leziunilor SNC locale sau generale, a bolilor de colagen şi infecţioase (Tripanosomiaza Cruzi -America de Sud). Evoluţia spontană se face spre caşexie şi exitus. Tratament: 1.-dilataţia forţată a zonei cardio-esofagiene (eşec în 15 %, recidive în 18 % din cazuri, într-un interval de I-18 luni); 2.-chirurgical: miotomie extramucoasă pe ultimii 8 cm.ai esofagului şi faţa anterioară a stomacului (+biopsie), cu reconstituirea cardiei.Complicaţie postoperatorie: esofagita de reflux.

b.-Sindromul spasmelor etajate Barsony constă în alternanţă permanentă de spasme şi dilataţii care cuprind întreg esofagul ("şirag de mătănii" - aspect radiologic patognomonic). Tratamentul este exclusiv chirurgical: miotomie extramucoasă pe toată lungimea esofagului.

c.-Alte tulburări motorii esofagiene: au fost descrise perturbări motorii localizate la nivelul sfincterului superior al esofagului, cu formarea diverticolului Zenker (disfagia + ex.radiologic precizează diagnosticul), hipertonia esenţială a cardiei, anomalii funcţionale în hipotiroidie, acromegalie, diabet etc.

### 2.-Diverticulii esofagieni.

Definiţie: hernii sacciforme ale peretelui esofagian; cuprinzînd numai mucoasa şi submucoasa (D."falşi") sau toate tunicile peretelui esofagian (D."adevăraţi"), survenind

prin tracţiune sau pulsiune. Diverticulii prin tracţiune se datoresc aderenţei peretelui esofagian la un proces inflamator adiacent (cel mai frecvent, ganglionar). Sînt situaţi în 1/3 medie a esofagului, prezintă comunicare largă cu lumenul esofagian, nu determină fenomene clinice, se descoperă radiologic, fortuit. Complicaţie posibilă: fistula aero-digestivă. Diverticulii prin pulsiune sînt determinaţi de creşterea presiunii esofagiene intraluminale, în apropierea sfincterelor fiziologice (D.Zenker; D.epifrenici). Clinic, se constată disfagie, regurgitaţii fade şi tardiv, semne de compresiune. Diagnosticul este radiologic. Tratament: exclusiv chirurgical.

3.-Patologia inflamatorie a esofagului.

a.-Esofagita acută: inflamaţie acută a esofagului, determinată de refluxul gastric acid, de ingestia de caustice sau ca fenomen de însoţire în cursul infecţiilor acute virale, bacteriene sau micotice. Diagnosticul pozitiv este clinic: (anamneza) + disfagie + dureri retrosternale ± regurgitaţii, eventual sanghinolente. Esofagoscopia confirmă diagnosticul, dar predispune la accidente (perforaţie). Tratamentul constă în dietă emolientă (1ooo ml.lapte/24 h) la temperatura camerei), vit.A pic.XX la 30 min (aprox. de 2o de ori/24 h), antiacide ( a se vedea tratamentul ulcerului peptic), antialgice şi antispastice (Lizadon sup.,Algocalmin, Papaverină inj.im de 3-4 ori/24 h), anestezice de contact: Novocaină 1% 1 linguriţă/oră); particularităţi: în cazul esofagitei micotice se administrează Stamicin per os (Tb VI/24 h, pulbere, înglobate în vit.A, glicerină sau ulei vegetal), pînă la dispariţia simptomatologiei şi negativarea exsudatului faringian. In esofagita caustică: se administrează Hemisuccinat Hidrocortizon 15o-2oo mg/zi i.v. timp de 3-4 zile, apoi Prednison 40 mg/zi per os (pulbere!)timp de o săptămînă, după care se reduce doza cu 5 mg la 5 zile; antibioterapie parenterală(Penicilină 1,2 mil.UI/zi i.m.) timp de 7 zile; dacă s-au constituit stricturi esofagiene, dilataţia esofagiană se poate efectua la cel puţin 3 săptămîni după episodul acut.

b.-Esofagita cronică survine în următoarele condiţii: 1.-refluxul gastric acid sau secreţie acidă locală,în

cazul persistenţei epiteliului cilindric la nivelul esofagului inferior; 2.-carenţă marţială (+ diafragm incomplet postcricoid = sd.Plummer-Vinson); 3.-megaesofag, spasme etajate Barsony. Diagnosticul este clinic (disfagie ± pirozis ).Examenul radiologic, esofagoscopia, studiul hematologic precizează etiopatogenia esofagitei cronice.<u>Tratament</u>: 1.-în caz de reflux gastro-esofagian: se interzic tutunul, alcoolul, excitantele (cafea, ceai), excesul de grăsimi şi dulciuri; se evită ingestia de alimente sau lichide cu 3-4 h. înainte de culcare; mesele vor fi mici, la intervale regulate; se administrează antiacide, antispastice(singurul admis: metoclopramida = Reglan, 10 mg.de 3 ori/zi cu 1/2 h.înainte de masă; Atropina şi anticolinergicele diminuă tonusul sfincterului esofagian inferior şi cresc retenţia gastrică); 2.-în sd.Plummer-Vinson: tratamentul anemiei feriprive.

<u>4.-Ulcerul esofagian.</u>

Se localizează în 1/3 medie (determinat de consumul de alcool, salicilaţi, cauze locale vasculare, stenoză postcaustică etc.) sau în 1/3 inferioară(persistenţa epiteliului cilindric = ulcerul Barrett).Diagnosticul şi tratamentul este identic esofagitei cronice, eventual intervenţie chirurgicală.

<u>5.-Patologia tumorală a esofagului.</u>

a.-Tumori <u>benigne</u>: 1.-intramurale: leiomioamele (tumori ale musculaturii netede, manifestate clinic prin disfagie, tulburări respiratorii, hemoragii).Diagnosticul este radiologic şi bioptic; 2.-tumori extramurale: formaţiuni chistice, cu punct de plecare epitelial; 3.-tumori intraluminale pediculate (polipi, lipoame, fibroame, mixoame - pot atinge dimensiuni impresionante şi determină moarte subită prin obstrucţia căilor aeriene superioare); 4.-tumori sesile mucoase şi submucoase (papiloame, tumori vasculare).Tratamentul este exclusiv chirurgical;

b.-tumori <u>maligne</u>: I-primitive: <u>carcinoamele</u> pot fi epidermoide diferenţiate (cheratinizate sau nu) şi nediferenţiate - sau carcinoame glandulare; <u>sarcoamele</u> sînt excepţionale; II-secundare: se propagă prin contiguitate de la neoplaziile oro-faringiene. Diagnosticul pozitiv poate fi suspicionat <u>clinic</u>(sd.consumptiv cu instalare rapidă + disfa-

gie ± hemoragie în context heredo-colateral sau personal semnificativ: stenoze post-caustice, ulcer Barrett). Examenul radiologic şi esofagoscopia precizează sediul, forma şi diagnosticul anatomo-patologic. Tratamentul este exclusiv chirurgical, eventual asociat cu iradiere preoperatorie (2.000 – 3.000 R). Paliativ, se poate încerca iradiere cu $Co^{60}$ în doză ≫ 5.000 R/tumoră: rezultatele imediate sînt spectaculare, dar supravieţuirea la 5 ani este sub 20 %. Chimioterapia: nulă.

# P A T O L O G I A   S T O M A C U L U I

## 1.-Sindromul dispeptic gastric

Perturbarea motilităţii gastrice, în absenţa oricărei leziuni organice, poate determina o simptomatologie digestivă nesistematizată: senzaţie de plenitudine epigastrică, aerofagie, greţuri, garguimente, neritmate de alimentaţie, care survin în condiţii de suprasolicitare psihică de durată. Examenul radiologic, eventual esofagoscopia exclud o afecţiune organică. Tratamentul constă în corectarea ambianţei şi a terenului psihic, tratament sedativ şi simptomatic (antispastice).

## 2.-Gastritele.

Definiţie: procese inflamatorii acute sau cronice, determinate de agresiuni infecţioase, toxice, nervoase sau hormonale. A.-Gastritele acute: diagnosticul pozitiv se relevă în context clinico-anamnestic: epigastralgii de intensitate variabilă, greţuri şi vărsături(uneori, sanghinolente)iar în cazuri rare: stare septică, apărare musculară, fenomene care survin secundar ingestiei de băuturi alcoolice, substanţe caustice, medicamente cu potenţial iritant gastric (corticoizi, aspirină, fenilbutazonă, indometacin etc.), săruri ale metalelor grele sau în cursul unor septicemii (gastrite infecţioase).Gastroscopia, eventual examenul radiologic, confirmă diagnosticul şi precizează forma clinică: a.-gastrita acută catarală: endoscopic, mucoasa apare edemaţiată, sîngerînd uşor la contact sau insuflare; histologic, predomină leziuni infiltrative ale corionului(congestie capilară, edem, infiltraţie cu PN); b.-G.A.erozivă(hemoragică): pierderi de substanţă multiple, punctiforme, localizate numai la nivelul epiteliului (eroziuni), mucoasa gastrică fiind acoperită de

o "rouă" sanghinolentă, care confluează rapid;c.-G.A.ulceroasă(pierderea de substanţă interesează mucoasa şi submucoasa, poate fi unică sau multiplă şi se manifestă prin hemoragii brutale); prognosticul este sever; G.A.infecţioase: evoluează letal în majoritatea cazurilor. Se descriu: forma flegmonoasă (supraacută, manifestată prin stare septică, epigastralgii acerbe, hematemeză, contractură musculară epigastrică, hiperleucocitoză),forma circumscrisă (simptomatologie atenuată faţă de precedenta, imagine radiologică lacunară); forma emfizematoasă (infecţie cu anaerobi).Diagnosticul diferenţial este al fenomenelor algo-dispeptice (pag.4o4). Tratamentul gastritelor acute: 1.-măsuri generale: repaus la pat, dietă hidro-lacto-zaharată 24-48 h,cu reluarea progresivă a alimentaţiei, în funcţie de toleranţă, tratament antispastic, sedativ, antiacid(a se vedea tratamentul ulcerului peptic); 2.-particularităţi terapeutice: în gastrita post-caustică:similar esofagitei cu aceeaşi etiologie; în gastrita erozivă şi ulceroasă: tratamentul hemoragiei digestive superioare(HDS-pag. 4o5);în G.infecţioase: tratamentul septicemiei; 3.-tratament chirurgical: în HDS care nu cedează la tratament medical; în perforaţiile din cadrul GA caustice şi infecţioase etc.

B.-Gastritele cronice. Termenul este folosit abuziv pentru sindromul dispeptic gastric sau pentru imagini radiologice variate, care nu se încadrează în maladia ulceroasă, neoplazii gastrice etc. In realitate, diagnosticul de gastrită cronică este exclusiv bioptic(proces inflamator cronic gastritic). Clinic, se constată prezenţa unui sindrom dispeptic gastric de durată (ani de zile), survenind în următoarele condiţii: alcoolism cronic, tabagism, consum cronic de medicamente cu potenţial agresiv gastric, carenţa nutriţională (în special în proteine şi vitamine din grupul B); alţi factori incriminaţi sînt: infecţiile de focar(în special amigdaliene, otice, dentare), sindroame discrine, iradiere epigastrică, perturbări ale motilităţii sfincterului piloric cu reflux gastric etc. Studiul secreţiei gastrice cu histamină precizează,în cazul gastritei atrofice, un debit acid maxim sub 3-5 mEq/h (normal: 22-25 mEq/h). Radiologic, imaginile sînt necaracteristice şi nu permit diagnosticul. Biopsia, esenţială pentru diagnostic, poate releva fie alterarea epiteliului

(G.superficială), fie a corionului(G.interstiţială), fie a mucoasei pe toată întinderea şi grosimea sa, cu atrofie consecutivă, astfel încît muscularis mucosae vine în contact cu epiteliul de suprafaţă (G.parenchimatoasă, caracteristică pentru anemia Biermer).Diagnosticul formei anatomo-clinice: G. atrofică se caracterizează prin scăderea debitului acid sub 3-5 mEq/h, cu aspect histopatologic caracteristic de G.parenchimatoasă, asociat cu anemie Biermer, sau mai rar, feriprivă tip Kaznelson-Hayem-Faber; G.hipertrofică: debit acid crescut peste 22-25 mEq/h; biosia relevă multiplicarea celulelor parietale; se descriu: gastropatia hipersecretorie; G.hipertrofică gigantă Ménétrier(poliadenomatoza difuză a mucoasei gastrice, în cursul căreia stomacul poate atinge 800-1000 g ) şi sindromul Zollinger-Ellison (pag. ); G.granulomatoasă(alergică, bacilară, luetică). Gastritele cronice pot fi difuze sau localizate (de ex., atrezia fibroasă a antrului la adult). Diagnosticul patogenic: prezenţa infiltratului inflamator, a Ig la nivelul mucoasei gastrice şi a anticorpilor serici anti-celule parietale sugerează existenţa unui mecanism etio-patogenic imun în geneza gastritelor cronice. Fenomenul imunologic pare cert în G.atrofică de însoţire a anemiei Biermer, unde Ac.anti-celule parietale sînt pozitivi în 90 % din cazuri şi se asociază cu Ac.anti-factor intrinsec, anti-complement, anti-melanină (vitiligo), anti-insule Langerhans pancreatice (diabet), anti-tiroidieni(tiroidite autoimune),anti-cortico-suprarenalieni.

Diagnosticul diferenţial este al sindromului algo-dispeptic, eventual al sd.consumptiv. Se vor exclude (prin examen radiologic, endosopic şi bioptic) ulcerul gastric, polipii şi neoplaziile digestive cu gastrită de însoţire. Tratamentul gastritelor cronice: corectarea deprinderilor alimentare, evitarea fumatului şi excitantelor (cafea,ceai) şi a medicaţiei cu potenţial iritant gastric; suprimarea factorilor etiologici(focare de infecţie dentare, otice, amigdaliene; tratament antituberculos, antiluetic, antialergic);tratamentul simptomatic constă în administrare de antiacide şi antispastice ( a se vedea ulcerul peptic); se asociază piridoxină (vit.$B_6$) în administrare parenterală, acid ascorbic, vit.A cu rol trofic asupra mucoasei gastrice; tratamentul de substituţiei al eventualei anemii asociate ($B_{12}$ în anemia Biermer; acidopeps + săruri de fier per os în anemia Caznelson-Heyem-Faber -pag. ).Tratamentul chirurgical(gastrectomie) se indică în gastrita hipertrofică cu pierderi mari de albumine sau cu sindrom dureros tenace, care nu cedea-

ză la tratament medical. Supravegherea în ambulator: în caz de gastrită atrofică se efectuează bianual radioscopie gastro-duodenală (eventual, şi endoscopie) pentru decelarea ulcerului sau carcinomului gastric. Se supraveghează starea generală, regimul alimentar, tratamentul anemiei asociate. In cazul apariţiei sindromului consumptiv sau al modificării simptomatologiei, se impune spitalizarea pentru inevstigaţii.

3.-ULCERUL PEPTIC.

Definiţie: pierdere de substanţă benignă şi limitată , unică sau multiplă, interesînd mucoasa şi musculoasa tubului digestiv cuprins între porţiunea inferioară a esofagului şi jejun, prezentînd caractere clinice şi de laborator specifice, în funcţie de localizare.

Termenul de "ulcer peptic" este folosit de literatura anglo-saxonă şi exprimă consensul actual asupra mecanismului fiziopatologic al ulcerului benign (dezechilibru între potenţialul de autoagresiune al secreţiei clorhidropeptice şi rezistenţa mucoasei). Sinonime: ulcer gastro-duodenal; boală ulceroasă (noţiune patogenică, sugerînd particularităţile de teren pe care survine afecţiunea).

Diagnosticul pozitiv şi diferenţial al ulcerului peptic:

1.-Ulcerul gastric. Afectează adultul de vîrstă mijlocie, predomină la bărbaţi şi reprezintă 25 % din totalul ulcerelor peptice. Diagnostic pozitiv: a.-clinic: senzaţie de plenitudine, dureri cu caracter colicativ sau de arsură, de intensitate medie, accentuate post-prandial, uneori însoţite de greţuri, situate în etajul superior abdominal, în general la stînga liniei mediane. In majoritatea cazurilor însă, ulcerul gastric evoluează asimptomatic şi se relevă tardiv, prin complicaţii (HDS, perforaţie, malignizare); b.-studiul secreţiei gastrice relevă un debit acid normal (22-25 mEq/h). Aclorhidria ridică suspiciunea unui carcinom gastric. Hiperaciditatea (cazuri excepţionale) sugerează asocierea unui ulcer duodenal; c.-examenul radiologic este esenţial pentru diagnostic: UG benign se traduce printr-o nişă cu zonă de edem în jur, situată pe porţiunea verticală a micii curburi, care

depăşeşte conturul gastric baritat. Prezintă versanţii supli, inegali, iar dacă este de dimensiuni mari şi cu pedicul îngust, permite evidenţierea a trei straturi: bariu, secreţie, aer (nişa Haudeck); d.-endoscopia cu examen citologic consecutiv confirmă diagnosticul în 93 % din cazuri.//Diagnosticul diferenţial se face cu neoplasmul gastric ulcerat, pe baza: examenului radiologic (nişa, situată pe porţiunea orizontală a micii curburi sau în apropierea unghiului, pe care îl deschide, datorită infiltraţiei carcinomatoase adiacente, prezintă pereţii rigizi, versanţii egali; alteori: "nişă în lacună" - imagine caracteristică); gastroscopiei (cu studiul citologic al sucului gastric şi biopsia leziunilor suspecte); probei terapeutice: pacientul este supus tratamentului intensiv antiulceros (pag. 410) asociat timp de 2-3 săptămîni cu lavaj gastric glucozat, soluţie 20 %, 150 ml.; dimineaţa, à jeun, se introduc pe sondă Einhorn 150 ml. soluţie glucozată 20%, care se extrage după 20-30 min. (în total: 15 şedinţe). Dacă după acest interval nişa nu s-a redus cu cel puţin 1/2 din dimensiunile anterioare, se consideră ca foarte probabilă natura malignă şi se intervine chirurgical de urgenţă.

2.-Ulcerul duodenal.Diagnostic pozitiv: a.-clinic, simptomatologia este caracteristică : pacientul prezintă pirozis, senzaţie de foame dureroasă matinală (epigastralgii cu caracter de "crampă") calmată parţial de ingestia de alimente, reapărînd post-prandial tardiv (aprox. la 2-3 h), survenind în crize cu durata de 2-3 săptămîni, fără interval liber pe durata celor 24 h, şi ritmicitate primăvară-toamnă. Perioada algică poate debuta cu vărsături acide, dar (în absenţa complicaţiilor) acestea cedează spontan, în prima zi. Pacientul prezintă intoleranţă la suc de carne (supe) - semn patognomonic, şi este constipat; b.-studiul secreţiei gastrice relevă hipersecreţie şi hiperaciditate (debit acid maxim peste 25 mEq/h). Valori bazale depăşin 47 mEq/h şi care rămîn aproape nemodificate după stimularea cu histamină, sugerează eventualitatea sindromului Zollinger-Ellison. Aclorhidria exclude ulcerul duodenal; c.-în acest context clinic şi biologic, ex. radiologic confirmă diagnosticul, relevînd nişa la nivelul bulbului duodenal, înconjurată de edem "în cocardă" ± benzi radiare de scleroză sau deformare persistentă a bulbului , în funcţie de

vechimea procesului. Diagnosticul diferențial se face cu ulcerul gastric (tablou clinic + debit acid maxim + examen radiologic, eventual endoscopie) și cu sindromul Zollinger-Ellison (ulcere peptice multiple, debit acid maxim peste 47 mEq/h datorită unei tumori pancreatice non-beta cu secreție excesivă de gastrină).

Diagnosticul anatomo-patologic al ulcerelor peptice.

1.-Caractere generale: pierderea de substanță interesează mucoasa și musculoasa, relevînd un soclu scleros și margini abrupte, la nivelul cărora musculoasa se unește cu mucoasa digestivă; se asociază leziuni arteriale și hiperplazie nervoasă. 2.-Particularități: în puseul algic: "soclul" pierderii de substanță (fundul ulcerului) are aspect fibrino-leucocitar, sub care se constată capilare dilatate și congestionate, într-o masă de țesut conjunctiv tînăr, cu infiltrat limfo-plasmocitar bogat; ulcerul calos gastric corespunde unor leziuni vechi, stabilizate: crater voluminos, cu pliuri rigide, soclu neregulat, burjonant; "vindecarea" ulcerului: cicatrizarea este totdeauna imperfectă, deci diagnosticul poate fi pus retroactiv.

Diagnosticul complicațiilor ulcerelor peptice.

1.-complicații acute: a.-HDS: survine în 16-30 % din cazurile de ulcer peptic. Cînd artera erodată este stomahica, splenica sau pilorica (în ulcerul gastric) sau pancreatico-duodenala sau gastro-duodenala (în ulcerul duodenal), hemoragia este de gravitate excepțională și impune intervenție chirurgicală de urgență ("ulcer angio-terebrant"). In prezența hematemezei și melenei, diagnosticul de HDS este simplu; se vor exclude: hemoptizia sau epistaxisul înghițite, sîngerări cu punct de plecare în cavitatea bucală (hemosialhemeza) și faringe, colorația roșie a vărsăturilor prin băuturi sau alimente ingerate; modificări de culoare a scaunului prin ingestie de medicamente (bismut, fier, cărbune). Menționăm că o HDS masivă poate determina accelerarea tranzitului intestinal cu eliminare inferioară de sînge roșu, nedigerat. In absența hematemezei și melenei, diagnosticul de HDS se poate preciza prin decelarea semnelor de hemoragie internă: paloare, transpirații, sete intensă, puls mic și rapid, hipotensiune arterială. Nu se va aștepta apariția hematemezei sau melenei, ci se va transporta pacientul într-un serviciu de chirurgie.

Menţionăm că HDS poate fi semnul revelator al unui ulcer peptic pînă atunci necunoscut;

b.-perforaţia: acută: durere vie, instalată brusc, "care se prelinge" din epigastru în flancul şi fosa iliacă dreaptă, cu apărare musculară, ulterior contractură, înlocuirea matităţii hepatice cu hipersonoritate, Douglas sensibil, semilună aerică suprahepatică, leucocitoză. Uneori se asociază HDS; perforaţia acoperită(ulcer penetrant în pancreas, ficat sau acoperit de peritoneu). Clinic: epigastralgii intense, prelungite, neritmate de mese. Diagnosticul este suspicionat radiologic în faţa unei nişe de dimensiuni mari (uneori, cu aspect Haudeck) şi se precizează intraoperator;

2.-complicaţii cronice: a.-ulcerul "rebel": simptomatologia clinică, radiologică, endoscopică este rezistentă la tratament. Au fost implicaţi: factori nutriţionali(carenţa alimentară la subiecţii în vîrstă), vasculari, psiho-motori. Se va exclude prezenţa unui sindrom Zollinger-Ellison; a unei perforaţii acoperite; a unei malignizări(în ulcerul gastric);

b.-stenozele: 1.-piloro-duodenală(obstacol la nivelul bulbului duodenal sau porţiunii post-bulbare): se suspicionează la un ulceros cunoscut, care prezintă senzaţie de plenitudine gastrică, clapotaj matinal, eventual semnul Küssmaul, greţuri şi vărsături post-prandiale tardive, fără dureri, în care se recunosc alimente ingerate cu 24 h înainte, sindrom consumptiv lent. Radiologic, se constată lichid de stază peste 300 ml., cu hiperperistaltism şi întîrziere în evacuarea pilorică. Uletrior, fazele de hiperperistaltism alternează cu faze de atonie, stomacul se destinde, evacuarea bariului durează peste 4 ore(stenoză"decompensată"). Dacă stenoza este semnul revelator al suferinţei digestive, se pune problema diagnosticului diferenţial cu cancerul piloric (endoscopie); 2.-stenozele medio-gastrice(în caz de ulcer situat pe mica curbură): simptomatologia este similară stenozei piloro-duodenale; diagnosticul este exclusiv radiologic;

c.-malignizarea: nu se întîlneşte în ulcerul duodenal şi este discutabilă în UG(în realitate ar fi neoplazii gastrice ulcerate, eronat diagnosticate la debut). Precizarea se face endoscopic(cu biopsie consecutivă).

Tratamentul ulcerelor peptice(UP).

Bazele fiziopatologice ale terapiei. Geneza UP este rezultatul dezechilibrului între agresiunea clorhidro-peptică și mecanismele defensive ale mucoasei digestive, dezechilibru determinat de: 1.-hipersecreția acidă gastrică de origine vagală, gastrinică sau prin creșterea masei secretorii gastrice (ultimile două situații, în sd. Zollinger-Ellison), sau determinată de refluxul duodeno-gastric. Rezultat: ulcer duodenal sau ulcere multiple; 2.-diminuarea apărării peretelui gastric prin diminuare cantitativă sau alterarea mucusului și a epiteliului de suprafață(cu retrodifuziunea ionilor de hidrogen), prin perturbarea vascularizației peretelui gastric sau prin modificarea tensiunilor cinetice între mucoasa și musculoasa gastrică. La aceste două elemente esențiale se asociază: a.-factori familiali, genetici, psiho-somatici; b.-factori endocrini(hiperparatiroidie cu hipercalcemie, care stimulează secreția gastrinică); c.-factori nutriționali(exces de condimente, alimentație la ore neregulate, în condiții de stress), tabagismul, excitantele(cafea, ceai); d.-factori iatrogeni(medicație "ulcerogenă": aspirină, salicilați, fenilbutazonă, corticosteroizi, indometacin, reserpină, propranolol); e.-stressul (arsuri, traumatisme întinse).

Scopul terapiei UP: ameliorarea durerii, obținerea cicatrizării ulcerului, prevenirea complicațiilor, diminuarea frecvenței recăderilor.

Tratamentul UP: 1.-în criză: repaos la pat timp de 2-3 săptămîni, preferabil în spital (se întrerupe cercul vicios al stressurilor zilnice din mediul familial și profesional). Se administrează în același scop unul din următoarele medicamente: anxiolitice (Hidroxizin, tb a 25 mg, 1-4/24 h), sedative (Diazepam, tb a 2 sau 10 mg, în doză zilnică de 10-20 mg) sau hipnotice (Fenobarbital tb a 100 mg, seara) în funcție de toleranță și climatul psihic individual. Psihoterapia poate fi utilă. Regimul alimentar: este viu controversat; majoritatea autorilor recomandă în puseele hiperalgice dietă lactată: se administrează, 1-2 l. lapte rece sau de la gheață, îndulcit(5%), îmbogățit cu smîntînă proaspătă (25%) și agrementat cu vanilie, cacao, ciocolată; se repartizează întreaga cantitate în 6-8 prînzuri în 24 h, eventual un prînz suplimentar la ora $24^{00}$. Durata regimului lactat: maximum 5 zile. Avantajele regimului lacto-zaharat sînt: 1.-neutralizează acidul clorhidric; 2.-prin conținutul său în grăsimi determină alungirea perioadei de repleție gastrică, întîrziind evacuarea și inhibînd astfel secreția clorhidro-peptică; 3.-diminuă refluxul gastro-esofagian. Pericol major: în administrare îndelungată poate determina

"sindromul lapte-alcaline", care se manifestă prin insuficiență renală acută+alcaloză, cu hipercalcemie şi nefrocalcinoză.Din acest motiv, regimul lacto-zaharat se prescrie cel mult 5 zile, după care va fi îmbogățit progresiv,prin adăugarea de creme, compoturi,etc., pînă se ajunge treptat, în funcție de toleranță, la regimul quasi-normal("de cruțare"). Acesta comportă următoarele restricții alimentare: condimente, alcool, excitante(cafea, ceai), supe de carne, sosuri şi dulciuri concentrate.Mierea poate fi administrată, de la caz la caz. Se vor evita, de asemenea, fructele acide sau necoapte, grăsimile prăjite. Tutunul este strict interzis atît în puseu, cît şi în afara perioadelor evolutive. Se recomandă mese la ore regulate, cu evitarea tahifagiei, a masticației insuficiente şi a stărilor de stress în timpul mesei. Dacă puseul nu este hiperalgic,se poate renunța la regimul inițial exclusiv lactat, în favoarea regimului "de cruțare" complex.

Tratamentul medical: a.-antiacide: se adresează, ca şi regimul dietetic, primului factor din ecuația genezei UP (secreției clorhidro-peptice crescute). Scopul tratamentului este ridicarea pH-ului sucului gastric peste 5, valoare la care acțiunea proteolitică a pepsinei este abolită. Administrarea antiacidelor înainte de masă determină tamponarea pH-ului numai pentru 20-30 min,datorită evacuării gastrice rapide a stomacului în depleție.Administrate post-prandial (la 1 h), durata acțiunii este de 4 ore.Alegerea preparatului antiacid se face în funcție de toleranță: carbonatul de calciu: antiacidul cel mai eficient, dar produce încetinirea tranzitului intestinal, hipercalcemie(pericol:stimularea secreției de gastrină cu rebound al acidității gastrice) şi hipercalciurie(pericol:nefrocalcinoză); oxidul de magneziu(Magnesia Usta) şi trisilicatul de magneziu: sînt contraindicate la pacienții cu tulburări de tranzit (provoacă diaree) şi în insuficiența renală; hidroxidul de aluminiu (antiacidul de elecție, dar determină încetinirea tranzitului intestinal şi împiedică absorbția altor medicamente administrate concomitent); sărurile de bismut: sînt opace la razele X, colorează în negru materiile fecale şi determină encefalopatii severe, cu tulburări de conştiență, mioclonii şi incontinență sfincteriană, care cedează însă la întreruperea tratamentului; absolut contraindicat:

bicarbonatul de sodiu, datorită fenomenului promţ de "rebound" al acidităţii gastrice, aportului masiv de sodiu şi pericolului de alcaloză. Diferitele antiacide enumerate se pot asocia, pentru a se contracara efectele negative asupra tranzitului, pornind de la formula: Rp/ Carbonat de calciu 80g; Mg.Usta 20 g.Mfp, pentru un pachet; DS intern, 1 linguriţă după fiecare masă. Formula se referă la cazurile cu tranzit normal.Cînd există tendinţă la diaree, se creşte doza de carbonat de calciu, scăzînd corespunzător doza de oxid de magneziu, pînă la excluderea sa, şi invers, în cazul predominanţei unui tranzit lent. Hidroxidul de aluminiu (Alucol) se administrează în general singur, sub formă de pulbere, în doză de 0,5 g după fiecare masă. Ritmul de administrare şi doza zilnică variază, evident, în funcţie de fenomenele clinice: în crizele hiperalgice se poate administra antiacidul ales din oră în oră în cursul zilei şi la interval de două ore noaptea, sau continuu, goutte-à-goutte, pe sondă nazală.In puseele de intensitate medie, se administrează de 6 ori pe zi (la interval de 1 h după fiecare masă), eventual o dată - de două ori în cursul nopţii; în episoadele algice minore sau în tratamentul de durată, doza se reduce la 3 administrări/24 h. Dintre produsele farmaceutice mai frecvent utilizate menţionăm: Ulcerotrat (sin.: Rotter-Olanda), conţinînd azotat bazic de bismut, carbonat bazic de magneziu, bicarbonat de sodiu, coajă de crugin, rădăcină de calam; poate provoca fenomene de rebound acid datorită bicarbonatului de sodiu; Ulcomplex: asociază un sedativ, cu un antispastic şi un antiacid: meprobamat + scopolamină + hidroxid de aluminiu; Trisilicalm(trisilicat de magneziu), Gastrisan(beladonă + oxid de magneziu + cărbune medicinal), Gastrosedol(carbonat de bismut + carbonat de magneziu + silicat de aluminiu hidratat + cărbune medicinal + ulei de anason). Dintre preparatele de import menţionăm: Phosphalugel (Fosfat de aluminiu), Gelusil-Lac (silicat de magneziu, aluminiu hidratat + pulbere de lapte), Masigel (trisilicat de aluminiu).Produsele farmaceutice enumerate mai sus se administrează în acelaşi ritm nictemeral ca şi antiacidele simple (în funcţie de intensitatea fenomenelor clinice);

b.-antagoniştii receptorilor $H_2$ histaminici: se

administrează cimetidina(Tagamed: 0,8 - 2 g/zi, repartizat în doze egale după fiecare masă + o priză înainte de culcare). Acţionează prin inhibarea secreţiei acide la nivelul celulelor fundice. Tratament de elecţie: în ulcerul duodenal şi sd. Zollinger-Ellison (Z-E);

c.-inhibitorii gastrinei(oxethazina):în curs de experiment clinic (tratament de elecţie în sd. Z-E);

d.-anticolinergicele: diminuă secreţia gastrică acidă şi activitatea motorie a stomacului, dar numai în doze care sînt la limita toleranţei (deci produc efecte secundare: xerostomie, vertije, tulburări de vedere, uneori fenomene psihice). Dozele bine tolerate sînt aproape ineficiente asupra mucoasei gastrice ("placebo logic"). Se administrează imediat înainte de fiecare masă şi cu 30 min. înainte de culcare. Preparatele mai frecvent utilizate sînt: Atropină(f. a 1 mg) în doză de 1/2 mg. la 8-12 h; T-ra belladonnae pic.X x 3 /zi sau un preparat farmaceutic compus: Lizadon( papaverină + atropină + fenobarbital, supozitoare I x 3 /zi; lizadonul sub formă de tablete este contraindicat, datorită asocierii cu aminofenazona -potenţial ulcerogen); Foladon Tb I x 3/zi(alcaloizi totali din răd. de beladonă); Fobenal Tb I x 3 /zi (=Foladon + + fenobarbital); scopolamina: Scobutil (Tb I x3/zi, fiole I-III pe zi, inj.i.m. sau i.v.) Se evită Scobutil compus fiole sau supozitoare, datorită asocierii de aminofenazonă. Dintre anticolinergicele de sinteză menţionăm: propantelina (Pro-Banthine, Neopepulsan cp. a 15 sau 50 mg: se administrează 15 mg de 3 ori pe zi + 30 mg. la culcare);diphemanil (Prantal, cp. I x 3/zi), bromură de prifinium (Riabal retard, cp.I x 2/zi), isopropamida (Darbid),oxifenciclamina(Daricon) etc.

Alte substanţe care modifică activitatea gastrică motorie şi secretorie sînt derivaţii de ortopremidă: 1.- metoclopramida (Primperan, Reglan, tb şi f. a 10 mg: prezintă acţiune antiemetică, antispastică şi de facilitare a evacuării gastrice; se administrează în doză de 5-10 mg x 3/zi); 2.- sulpiridul (Dogmatil, gelule a 50 mg şi f. a 100 mg): reglează peristaltismul şi fluxul sanghin gastric. Se administrează 150-200 mg/zi, repartizat în 2 sau mai multe doze, înainte de masă.Menţionăm că unii autori încep tratamentul antispastic numai dacă fenomenele algice nu au cedat după 4-5 zile de

regim alimentar + administrare de antiacide.

Contraindicaţiile anticolinergicelor sînt: ulcerul gastric(întîrzie evacuarea, cu excepţia metoclopramidei), stenoza pilorică, esofagita de reflux, glaucomul (administrarea concomitentă de Ederen, cp. a 250 mg,I/6 h, poate contracara în cazul glaucomului administrarea de atropină). In aceste cazuri se poate administra: Papaverină, . a 40 mg (I-IV/zi), inj.im; Novocaină sol.1% 10 ml. de 3-6 ori/zi (ambele sînt de preferat în stenoza pilorică -pot îndepărta spasmul supraadăugat şi ameliora simptomatologia- şi sînt contraindicate în adenomul de prostată).

e.-medicamente care cresc rezistenţa mucoasei la acţiunea sucului gastric: 1.-antipepticele(polizaharide sulfatate, care formează o peliculă protectoare pe mucoasa gastrică): Ebimar, cp.II x 4-5/zi (se administrează între mese); Phosphalugel (datorită asocierii de pectine şi agar-agar la fosfatul de aluminiu, prezintă şi acţiune antipeptică); 2.-sucul de Glycyrrhiza glabra (Radix Liquiritiae,"lemn dulce"): preparatul este comercializat sub denumirea de Biogastrone (Carbenoxolon sodic).Se administrează 100 mg x 3/24 h timp de 1 săptămînă, după care se reduce doza la 50 mg x 4/zi timp de 3 săptămîni.La pacienţii peste 60 de ani nu se va depăşi în tratament de atac doza de 250 mg/zi.Contraindicaţiile carbenoxolonului sodic sînt: insuficienţa cardiacă, hepatică, renală (în aceste cazuri se poate încerca extract de regliză deglicirinizat: Gefarnate);

f.-iradierea gastrică: se recurge la aceasta în cazul pacienţilor în vîrstă, cu episoade frecvente, hiperalgice, sau în cazul cînd intervenţia chirurgicală este contraindicată; se administrează 1.600 R în decurs de două săptămîni pe regiunea epigastrică, în scopul reducerii secreţiei gastrice; efectul favorabil se produce în toate cazurile, dar în general durează numai 6 luni-1 an.

In concluzie: în UP în criză se recomandă: repaos, sedative + regim(eventual, primele zile:dietă lactată)+ un antiacid + anticolinergice.Particularităţi: în UG: se evită anticolinergicele; se administrează carbenoxolon(Biogastrone); în ulcerul duodenal: se asociază cimetidina(Tagamed).

2.-Tratamentul şi supravegherea UP în afara crizei: regimul complex "de cruţare" va fi menţinut strict 5 ani de la ultimul puseu, iar interdicţia tutunului, toată viaţa; tratamentul antiacid (la care, în ulcerul duodenal, se asociază şi un anticolinergic) va fi urmat timp de 1 an de la ultimul puseu. Controlul clinic se efectuează la 2-3 luni în primul an, ulterior, numai în caz de recidivă. Se vor evita medicamentele ulcerogene, dar dacă va fi necesară corticoterapia, se va asocia un antiacid + Atropină (efect îndoielnic de protecţie).

II.-Tratamentul complicaţiilor UP.

a.-HDS: se internează obligatoriu, chiar dacă sîngerarea este minoră. Dacă hemoragia nu se opreşte spontan în 48 h, se intervine chirurgical. Aprecierea cantităţii de sînge pierdut se face în funcţie de următorii parametri: a.-date anamnestice: modul în care a apărut şi evoluat hemoragia; antecedentele personale patologice; b.-date de laborator: sînt dificil de interpretat în primele ore (valorile pot fi normale, datorită mecanismelor de adaptare; valorile Hb, GR şi Ht scăzute arată că hemoragia a debutat cu ore sau zile înainte. Scăderea acestor parametri poate continua chiar cîteva zile după sfîrşitul hemoragiei; hemodiluţia atinge maximum la 30 de ore de la debut; hiperleucocitoza + GR normale = hemoragie abundentă; hiperazotemia poate fi considerată un criteriu de apreciere a gravităţii în absenţa vărsăturilor, şocului şi tulburărilor hidro-electrolitice. Determinarea volumului sanghin prin metode izotopice este cea mai valoroasă probă); c.-criterii clinice de gravitate: subiectiv: anxietate, sete, agitaţie sau prostraţie; obiectiv: paloare, absenţa recolorării dungii albe după presiune la nivelul tegumentelor frunţii; dacă anemia mucoaselor se asociază cu tenta icterică a conjunctivelor, hemoragia durează de mult timp; puls mic şi rapid, TA scăzută, pînă la colaps. Tratamentul HDS masive (care depăşesc 30 % din volumul sîngelui total al bolnavului): a.-poziţia: Trendelenburg; b.-transfuzii: izogrup, izo-Rh; valoarea hematocritului (Ht) sub 30 % şi a Hb sub 50 % indică transfuzia cu sînge integral sau masă eritrocitară. Obligatoriu, 1 g de calciu la 3-4 fl. de sînge. Se vor administra cantităţi suficiente de sînge. Teama de creştere a TA este doar ipotetică, în timp ce pericolele hipovolemiei sînt certe: risc de anurie, infarct miocardic, ramolisment cerebral. Cînd s-au perfuzat deja 3.000 -5.000 ml sînge, fără să se fi corectat pierderile, înseamnă că hemoragia este arterială (ulcer angio-terebrant) şi se impune intervenţia chirurgicală; c.-perfuzie de substituienţi: aplicabilă şi la domiciliu, şi în timpul transportului. Evită transmiterea HVB

şi reface volemia mai rapid decît sîngele. Se pot administra: Macrodex( dextran 70): doza iniţială este de 500-1000 ml, perfuzie în jet rapid. Soluţia trebuie să fie transparentă. Dacă sîngerarea continuă, se administrează şi sînge în părţi egale (în perfuzoare separate ! ), fără a depăşi 2.500 ml Macrodex /24 h. Contraindicaţii : trombocitopenie, alergie; Rheomacrodex (dextran 40): efect volemic rapid şi de scurtă durată (2-3 h). Creşte fluxul sanghin şi diureza. Spre deosebire de Macrodex, Rheomacrodexul , avînd greutate moleculară mai mică, scade vîscozitatea sîngelui (efect anti-sludges), intensificînd circulaţia la nivel capilar în stările de şoc. Se administrează 500-1000 ml în decurs de 30-60 min, apoi 500 ml în următoarele 24 h şi cîte 500 ml/zi timp de 5 zile. La bolnavii deshidrataţi, se adaugă soluţii cristaloide, în funcţie de ionogramă. Se preferă administrarea de Manitol, care asigură şi diureza osmotică.

De menţionat: dextranul poate modifica coagularea sanghină şi implicit, falsifică determinarea grupului sanghin.

In lipsa unor soluţii macromoleculare, se vor administra, în timpul transportului, soluţie glucozată sau ser fiziologic, dar acestea prezintă valoare volemică redusă;

e.-dacă nu s-a realizat hemostaza, la pacienţii cu teren precar, la care intervenţia chirurgicală e riscantă, se mai pot încerca: corticoizi, infiltraţia nervului splanhnic, hipotensiune arterială controlată, refrigeraţie gastrică prin lavaj continuu cu apă de la gheaţă;

f.-reechilibrarea hidro-electrolitică: după refacerea volemiei, este necesară administrarea unei cantităţi de lichide care să asigure o diureză de cel puţin 800 ml/zi. De aceea, la ieşirea din şoc, bolnavul va primi 2500-3000ml lichide şi 10-20 g NaCl, fie per os,fie parenteral, în funcţie de ionogramă. Alimentaţia în HDS constă în 2o-3o ml lapte sau smîntînă, administrată din oră în oră. Dacă nu tolerează laptele, se pot administra cantităţi mici de suc de fructe congelat, pe care pacientul le suge. A doua zi de la sîngerare sînt permise 12-14 mese, compuse din 150-200 ml lapte . Incepînd din a treia - a şaptea zi, regimul se îmbogăţeşte progresiv, ajungînd similar celui din ulcerul necom-

plicat. In hemoragiile digestive prin leziuni acute(ulcere acute gastrice sau duodenale, gastrite acute hemoragice) se administrează:dieta menţionată; pansamente gastrice fără bismut, în cantitate mare; coagulante (trombină uscată sterilă) amestecate cu pansamente gastrice; instilaţii gastrice cu noradrenalină; lavaj gastric pe sondă Einhorn à demeure cu apă de la gheaţă; infiltraţie splanhnică bilaterală; perfuzie cu extracte hipofizare; tranchilizante, anxiolitice.Tratamentul chirurgical se impune în caz de eşec al metodelor menţionate (= în mai puţin de 10 % din cazuri);

b.-stenoza pilorică: se evacuează conţinutul gastric pe sondă Einhorn şi se practică lavaj gastric cu ser fiziologic călduţ pînă cînd nu se mai extrag resturi alimentare, iar lichidul apare limpede, după care se efectuează gastroscopia pentru precizarea diagnosticului etiologic; dacă nu este posibilă endoscopia, se va practica lavaj gastric intermitent pe sondă Einhorn à demeure, după care se introduc pe sondă pansamente gastrice (12-24 h), concomitent: Papaverină f.I i.m. la 6 ore interval,Novocaină pe sondă (în absenţa sîngerării),1%, cîte 10 ml la 4 ore.Sînt formal contraindicate anticolinergicele (accentuează staza) cu excepţia metoclopramidei (Reglan), care facilitează evacuarea. Se practică, de asemenea, reechilibrare hidroelectrolitică în funcţie de ionogramă. Dacă stenoza a fost funcţională (spasm) sau organică edematoasă (în cazul ulcerului piloric), simptomatologia se ameliorează în 24 ore. Persistenţa fenomenelor clinice sau decelarea sclerozei pilorice sau antro-pilorice impun intervenţia chirurgicală;

c.-malignizarea: a se vedea tratamentul Cc.gastric;

d.-perforaţia: tratament exclusiv chirurgical.

III.-Tratamentul chirurgical al UP:

1.-indicaţii: de urgenţă: în perforaţie şi uneori, în HDS; în afara cazurilor de urgenţă: ulcerele cu pusee algice frecvente sau la care condiţiile de viaţă nu permit respectarea regimului igieno-dietetic; ulcerul "rebel"; ulcerul gastric la care nişa nu s-a redus cu cel puţin 1/2 din dimensiunile anterioare după lavaj glucozat (observaţie: malignizare); sd. Zollinger-Ellison. Aprecierea oportunităţii intervenţiei chi-

rurgicale impune evaluarea prudentă a terenului (etilici, psihopaţi, taraţi); 2.-posibilităţi tehnice: gastrectomia: îndepărtarea a 2/3 inferioare ale stomacului şi bulbul duodenal (deci ulcerul + zona de secreţie a gastrinei). Anastomoza se poate face gastro-duodenală (fiziologică, tip Péan) sau gastro-jejunală (Reichel-Polya sau Finsterer); vagotomia tronculară (secţiunea bilaterală a vagului pentru suprimarea secreţiei fundice)-prezintă dezavantajul tulburărilor de motilitate gastro-intestinale secundare; vagotomia selectivă (se secţionează numai filetele destinate stomacului) şi hiperselectivă (numai inervaţia fundusului); 3.-alegerea tehnicii: în UG: gastrectomie cu anastomoză Péan; dacă nu se poate realiza, se tentează vagotomia cu drenaj; în UD: actualamente se preferă vagotomia hiperselectivă; 4.-rezultate : mortalitatea postoperatorie variază, în funcţie de tehnică şi teren: o-1% după vagotomie; 2-5% după gastrectomie. Recidive: în 27 % din cazuri după vagotomie şi numai în 4% din cazuri după gastrectomie.

IV.-Patologia stomacului operat: I.-după gastrectomie se poate constata: 1.-sd.de stomac mic: senzaţie de plenitudine sau presiune postprandială, epigastralgii. Tratament: fracţionarea raţiei alimentare în prînzuri mici, repetate; 2.-sindromul "dumping" ("to dump" a cădea, a se prăbuşi) : secundar destinderii bruşte a ansei eferente, aceasta se torsionează şi antrenează prin mecanism reflex (cu punct de plecare mezenteric) tulburări circulatorii cu transpiraţii, cefalee, hipoTA pînă la colaps. Fenomenele survin în special după ingestia de dulciuri concentrate sau lapte îndulcit , care antrenează o cantitate mare de lichid în intestin pentru realizarea izotoniei. Tratament: mese mici, repetate, cu conţinut lichidian redus; alimentaţia va cuprinde în special proteine şi lipide; glucide în cantitate redusă şi intercalate între celelalte principii alimentare; laptele se va administra în cantităţi mici, asociat cu carbonat de calciu. După fiecare masă se recomandă repaos în clinostatism timp de 30 min. Tratament medicamentos: poate fi utilă administrarea unui beta-blocant (Propranolol, 20 mg înainte de masă) asociat eventual cu un antiserotoninic, de ex. Peritol, cp.a 4 mg, cu 1 h înainte de masă. Dacă în decurs de 1 an nu s-a obţinut ameliorarea, se reintervine chirurgical; 3.-sd.de ansă aferentă: se manifestă

prin vărsături bilioase sau/și alimentare persistente, asociate eventual cu tulburări de tranzit. Se încearcă tratament cu Tetraciclină 2 g/zi timp de 5 zile, apoi 1 g/zi în funcție de simptomatologie, pentru siderarea florei microbiene dezvoltate exuberant în ansa oarbă. In general, nu se obține decît o ameliorare tranzitorie și este necesară reintervenția chirurgicală; 4.-sd. hipoglicemic post-prandial tardiv (unii autori îl numesc sd."dumping tardiv", spre deosebire de sindromul dumping propriu-zis, denumit și "dumping-precoce"): survine la aprox. 1 1/2 h-2 h după masă, cu simptomatologie similară sindromului dumping precoce. Tratamentul constă în fracționarea meselor și reducerea glucidelor din alimentație; 5.-alte complicații posibile sînt : intoleranța alimentară la lactoză, ulcerul peptic de anastomoză, cancerul de bont gastric; II-după vagotomie se pot constata: a.-tulburări de deglutiție; b.-achalazie; c.-sd.de malabsorbție cu malnutriție secundară (deficit în fier, $B_{12}$, vitamine liposolubile, acid folic, calciu etc.)Se poate încerca tratament cu tetraciclină în dozele menționate mai sus,sau colestiramină (Cuemid, Questran, Quantalan 4-12 g/zi în trei prize) și tratament parenteral de substituție.

V.-Supravegherea ambulatorie a UP operat constă, în absența oricărei simptomatologii, în efectuarea examenului clinic și biologic (hemogramă, ionogramă, electroforeză) la 2-3 luni în primul an, apoi la 6 luni, în scopul relevării unui sindrom carențial latent și corectarea acestuia; în prezența sindroamelor postoperatorii menționate, se va supraveghea regimul igieno-dietetic și tratamentul medicamentos, recomandîndu-se intervenția chirurgicală în cazul persistenței simptomatologiei.

## 5.-T u m o r i l e g a s t r i c e.

A.-Tumori benigne: a.-de origine epitelială: 1) adenoame (proliferarea elementelor glandulare ale mucoasei): sînt localizate mai frecvent la nivelul antrului, izolate sau multiple, degenerează în aprox.25 % din cazuri; 2) tumori viloase (degenerează totdeauna); 3) tumori carcinoide(deși potențial maligne, evoluează mult timp localizat; sînt formate din celule cu granulații argentafine și se manifestă clinic prin eli-

berare iterativă de serotonină şi histamină - a se vedea sd. carcinoid al intestinului subţire); b.-de orgine conjunctivă: a)-cu punct de plecare muscular: leiomioamele şi tumorile mioide; b)-cu punct de plecare nervos: neurofibroame şi schwannoame (neurinoame), uneori de dimensiuni impresionante; evoluează spre ulceraţie şi degenerescenţă malignă. Alte tumori conjunctive (lipoame, hemangioame etc.) sînt întîlnite excepţional; c.-tumori disgenetice: teratoame, hamartoame, choristoame (pancreas aberant, incluzii intestinale intragastrice). Diagnosticul se relevă clinic, prin dureri de intensitate variabilă, HDS, abdomen chirurgical. In cazuri excepţionale, primul semn poate fi decelarea palpatorie a tumorii epigastrice. Radiologic, natura benignă a tumorii poate fi sugerată de conturul regulat al lacunei. Precizarea se face prin endoscopie sau laparotomie exploratorie cu biopsie. Tratamentul tumorilor benigne gastrice este exclusiv chirurgical.

B.-Tumori maligne: 1.-primitive. Carcinomul gastric (TM cu punct de plecare epitelial) recunoaşte două forme histologice: a.-Cc. diferenţiate glandulare (structură glanduliformă, realizînd aspectul de tuburi ramificate, neregulate, anastomozate şi dispuse anarhic într-o stromă inflamatorie); trabeculare (cordoane de celule polimorfe); mucosecretante; b.-Cc. nediferenţiate. In funcţie de gradul de extindere, se definesc următoarele stadii (importanţă prognostică): std.O: carcinomul "in situ": corespunde unei leziuni strict intraepiteliale; std.I: proces tumoral infiltrînd mucoasa, dar care nu depăşeşte musculariş mucosae; în std.II este invadată submucoasa; în std.III, procesul neoplazic atinge peretele muscular, iar std.IV corespunde prezenţei metastazelor. Macroscopic, se pot realiza următoarele aspecte: cancer ulcerant (în std.O şi I = ulceraţie plană, neregulată, cu reacţie fibroasă în jur; în std.II-III şi IV, poate simula ulcerul peptic cu localizare gastrică); infiltrant (procesul limitat numai la mucoasă sau cu extindere în grosime şi suprafaţă la întreg peretele ="linita plastică") sau vegetant. Corespunzător aspectului macroscopic, ex.radiologic relevă în stadiul precoce rigiditate segmentară sau nişă "în platou" (superficială, întinsă, cu versanţii egali) şi infiltraţie în jur, iar în stadiile tardive, aspectul de "tub rigid" (linita plastică), lacune multiple (Cc.vegetant), "nişa în lacună" (Cc.ulcero-vegetant) etc. Diagnosticul este sugerat

clinic de prezența unei simptomatologii digestive necaracteristice(sd.dispeptic gastric), uneori HDS, asociate cu sd.consumptiv, la un pacient între 50-60 de ani.Examenul radiologic, citologia exfoliatorie, endoscopia cu biopsie dirijată precizează diagnosticul. Tratamentul este chirurgical: a.-cu intenție curativă( gastrectomie parțială sau totală); b.-paliativă(se îndepărtează numai parțial tumora și se asociază chimioterapie: 5-FU, Bleomicină).Radioterapia nu este utilă. Rezultate: în absența metastazelor ganglionare: 23,5 % din cazuri supraviețuiesc peste 5 ani; prezența metastazelor ggl. determină "prăbușirea" indicelui de supraviețuire la 4%;

b.-sarcoamele gastrice: se întîlnesc relativ rar (0,3-5 %din totalitatea tumorilor gastrice).Sînt: hematosarcoame și sarcoame fuzocelulare(fibroS,leiomioS,neuroS,angiosarcoame).Particularitățile care permit suspiciunea de sarcom gastric sînt de ordin clinic(sd.dispeptic gastric+ sd. consumptiv rapid la un pacient tînăr) și radiologic: infiltrația sarcomatoasă determină aspectul de gastrită gigantă ; dacă tumora este unică și de dimensiuni mari,se constată nuanță de "semiton" la locul de implantare(infiltrație peritumorală).Diagnosticul se confirmă bioptic. Tratamentul este chirurgical.In cazul hematosarcoamelor cu localizare gastrică exclusivă sau concomitentă, chimioterapia cmportînd prednison, vincristină, procarbazină, ciclofosfamidă (scheme MOPP, CVP etc.) poate determina supraviețuiri de 26-80 % la 5 ani.

2.-tumorile maligne gastrice secundare sînt rare și se extind prin contiguitate de la organele vecine sau pe cale limfatică și hematogenă în cazul hematosarcoamelor.

## P A T O L O G I A   D U O D E N U L U I

### 1.-Sindromul dispeptic duodenal(Hațieganu).

Sindromul dispeptic duodenal cuprinde un ansamblu de simptome care survin în diverse afecțiuni duodenale și care pot fi grupate în: a.-simptome dispeptice proprii: epigastralgii, dureri periombilicale (uneori cu caracter colicativ), grețuri și vărsături, uneori incoercibile; b.-simptome determinate de suferința organelor vecine: senzație de "gust amar", eructații, balonări; c.-simptome la distanță: sd.asteno-depresiv, migrenă, hipoTA.Tratamentul este al afecțiunii de bază.

2.-Prolapsul mucos gastro-duodenal.

Reprezintă invaginaţia intermitentă sau permanentă, segmentară sau circulară, a mucoasei inelului antral prepiloric la nivelul bulbului duodenal, determinată de laxitatea anormală a mucoasei. Factorii care pot determina creşterea laxităţii mucoasei sînt: deficitul musculaturii subiacente; îngroşarea mucoasei prin proces inflamator; exagerarea contracţiei antrale, secundară gastro-duodenitei cronice.

Diagnosticul poate fi sugerat clinic, de prezenţa sindromului dispeptic duodenal la un pacient în vîrstă. Examenul radiologic precizează diagnosticul, relevînd imaginea lacunară caracteristică, "în paraşută", permanentă sau intermitentă, la baza bulbului duodenal. Diagnosticul diferenţial se impune cînd prolapsul este permanent, deci imaginea lacunară persistă - cu tumorile benigne bulbare sau tumorile gastrice invaginate în bulb şi se face prin endoscopie.

Tratamentul este exclusiv simptomatic (al antritei de însoţire -pag.404).

3.-Dischinezia duodenală cu stază: în majoritatea cazurilor este secundară unor afecţiuni de vecinătate(pancreatice, hepato-biliare, intestinale), rareori primitivă. Se manifestă clinic prin sindrom dispeptic duodenal. Diagnosticul este radiologic( dilatarea duodenală, în special a segmentului $D_2$-$D_3$, modificări de relief ale mucoasei duodenale) şi biologic (tubajul evidenţiază un conţinut duodenal tulbure, cu numeroase leucocite şi germeni).Tratamentul este al afecţiunii de bază. Simptomatic, se recomandă: regim igieno-dietetic (mese mici, repetate, hiper- sau normocalorice, hipolipidice şi moderat hiperglucidice, urmate de repaos postprandial în procubit sau decubit lateral drept (cel puţin 30 min.); stimularea motilităţii duodenale: insulină, 10 U s.c., cu 15 min. înainte de masa principală, în cure de trei săptămîni, repetabile dacă simptomatologia recidivează; metoclopramidă (Reglan, tb I x 3/zi); sedative (Diazepam tb a 2 mg de trei ori pe zi), eventual, radiaţii u.v. alternînd cu ultrascurte pe regiunea epigastrică. Contraindicaţie majoră: anticolinergicele (accentuează staza).

4.-Duodenitele: sînt inflamaţii acute sau cronice

ale mucoasei bulbului duodenal.Diagnosticul <u>pozitiv</u> poate fi sugerat clinic (sd.dispeptic duodenal ± sd.hemoragic, uneori grav)şi radiologic (bulb cu evacuarea rapidă a substanţei de contrast, eventual imagini lacunare multiple), dar se precizează exclusib bioptic (în cursul endoscopiei). Examenul histopatologic relevă vasodilataţie capilară, infiltrat limfo-plasmocitar, leziuni epiteliale , exulceraţii, atrofie vilozitară. Diagnosticul de <u>formă clinică</u> se stabileşte de asemenea endoscopic.S-au descris: duodenita inflamatorie <u>simplă</u>(congestia mucoasei); duodenita <u>erozivă</u>(exulceraţii, uneori cu aspect aftoid, sîngerînde); duodenita pseudo-<u>polipoidă</u> (hipertrofie a mucoasei). Duodenitele pot fi primitive sau asociate unor afecţiuni gastrice, ulcerului duodenal, afecţiunilor hepato-biliare sau intestinale.<u>Tratamentul</u> este al afecţiunii de bază şi simptomatic (similar gastritelor).

<u>5.-Ulcerul duodenal:</u> a se vedea Ulcerul Peptic.

<u>6.-Diverticulii duodenului</u>: expansiuni saculare congenitale sau dobîndite, dezvoltate pe seama peretelui duodenal în totalitate(diverticuli "adevăraţi") sau numai a mucoasei (diverticuli"falşi").Clinic, sînt asimptomatici sau se manifestă printr-un sd.dispeptic duodenal.Diagnosticul este radiologic(deformaţie persistentă a curburilor bulbului duodenal sau imagini"sacciforme"pe cadrul duodenal). <u>Complicaţiile</u> sînt: diverticulita acută, cu perforaţie;HDS; "sd. de ansă oarbă" determinat de diverticul(i) monstruos, cu stază şi dezvoltare bacteriană exuberantă; angiocolite; pancreatite;rareori, stenoze duodenale sau degenerescenţă malignă. <u>Tratamentul</u> este al complicaţiilor (chirurgical; al HDS; simptomatic, în cazul sd.dispeptic duodenal).

<u>7.-Fistulele duodenale:</u> a.-<u>externe</u>(cutanate): survin în general postoperator, în plăgi penetrante, corpi străini duodenali.Diagnosticul este radiologic(opacifierea traectului fistulos cu substanţă de contrast -lipiodol ultrafluid).Tratamentul este exclusiv chirurgical; b.-<u>interne</u>(bilio-duodenale, duodeno-urinare etc.).Survin în afecţiuni litiazice, bacilare, neoplazice.Diagnosticul este radiologic, tratamentul chirurgical.O situaţie excepţională: fistula duo-

deno-aortică, manifestată prin hemoragie fulgerătoare, care nu mai are timp să se exteriorizeze(exitus subit).

8.-Stenozele duodenale ale adultului pot fi congenitale sau cîştigate, prin obstrucţii intraluminale (corpi străini), parietale(tumori, boala Crohn cu localizare duodenală, hematoame) sau prin compresiune extrinsecă (formaţiuni tumorale sau chistice pancreatice). Diagnosticul poate fi sugerat clinic de prezenţa unui sd.dispeptic duodenal tenace, dar se precizează exclusiv radiologic.Tratamentul este chirurgical.

9.-Tumorile duodenului: sînt excepţionale.

A.-tumorile benigne(epiteliale şi conjunctive) se relevă prin sd.dispeptic duodenal, mai rar prin complicaţii(HDS -în special în tumorile de natură conjunctivă).Diagnosticul este radiologic (lacună unică sau multiplă) şi endoscopic(biopsie dirijată). Intervenţia chirurgicală se impune în complicaţii şi în afara complicaţiilor, în cazul schwannoamelor şi adenoamelor cu aspect vilos, care sînt susceptibile de malignizare. In celelalte cazuri se practică exereză cu ansa diatermică sau simplă supraveghere prin endoscopie anuală;

B.-tumorile maligne: predomină epitelioamele (80 % din tumorile maligne duodenale), apoi sarcoamele (10%) şi tumorile carcinoide (10%).Diagnosticul este sugerat clinic, de asocierea sd.dispeptic duodenal cu un sd. de impregnaţie neoplazică, iar confirmarea este adusă de examenul endoscopic cu biopsie dirijată. Radiologic, se constată imagini lacunare, cu sau fără ulceraţie şi stenoză duodenală. Tratamentul este exclusiv chirurgical. In limfoamele maligne cu localizare exclusivă sau asociată duodenală, chimioterapia şi iradierea locală pot determina remisiuni complete. Cu excepţia acestor cazuri, prognosticul quo ad vitam este infaust(8 luni).

## P A T O L O G I A   I N T E S T I N U L U I   S U B Ţ I R E

### Sindroamele de malabsorbţie

Sindroamele de malabsorbţie (SM) sînt expresia insuficienţei morfo-funcţionale de ordin cantitativ sau calitativ a intestinului subţire. Intrucît definiţia cuprinde atît perturbările de digestie (care determină modificări calitative ale conţinutului intraluminal -de ex.,insuficienţa pancreatică) precum şi tulburările propriu-zise de absorbţie, termenul corect este de"sindroame de malasimilaţie"(care nu a intrat însă în uz).

2.-Cadru nosologic.

a.-Clasificarea SM:

I.-insuficienţa cantitativă a organului de absorbţie(sindromul de "intestin scurt"): rezecţie intestinală sau bypass; gastro-ileostomia;

II.-insuficienţa intestinală calitativă:

1.-modificări ale conţinutului intraluminal:

A.-maldigestie: steatoree postgastrectomie; deficit sau inactivare a lipazei pancreatice (în insuficienţa pancreatică şi sd.Zollinger-Ellison);

B.-scăderea concetraţiei sărurilor biliare în chimul intestinal: afecţiuni hepatice parenchimatoase; colestază intra- sau extrahepatică; proliferare bacteriană anormală în intestinul subţire("sindromul intestinului subţire contaminat"); sistarea ciclului entero-hepatic (rezecţie intestinală, ileită regională);sechestrarea sau precipitarea sărurilor biliare(administrare de neomicină, colestiramină sau carbonat de calciu);

C.-parazitoze.

2.-modificări ale peretelui intestinal:

A.-înnăscute: enteropatia glutenică(sprue nostras),carenţa dizaharidazică, cistinuria, B.Hartnup, hipogammaglobulinemie, abetalipoproteinemie etc.

B.-dobîndite:

a.-afecţiuni inflamatorii sau infiltrative: enterita regională(boala Crohn), enterite alergice, de iradiere, infecţioase, infiltrative (mastocitoze,hematosarcoame), sprue tropical, TBC intestinală, colagenoze, endocrinopatii, afecţiuni dermatologice cu mecansim autoimun, enterita ulcerantă nespecifică;boala Whipple;

b.-tulburări circulatorii: limfangiectazia intestinală; boli cardio-vasculare;

c.-tumorile intestinului subţire.

In funcţie de principiul alimentar care nu este tolerat de bolnav, se descriu SM globale(majoritatea) şi SM disociate (în general, prin defect înnăscut: enteropatia glutenică, cistinuria, malabsorbţia monozaharidelor.

b.-Tabloul clinic al sindroamelor de malabsorbţie este unitar şi constă în : 1.-malnutriţie globală şi scădere ponderală; 2.-diaree(mecanism: deficitul de absorbţie sau hipersecreţie hidro-electrolitică la nivel intestinal; deficit de absorbţie a bilei şi acizilor graşi); 3.-edeme(hipoproteinemie); 4.-nicturie(întîrzierea absorbţiei apei); 5.-fenomene hemoragice(deficit de absorbţie a vit.K şi hipoprotrombinemie secundară); 6.-anemie(perturbarea absorbţiei

fierului, acidului folic, vit.$B_{12}$);7.-fenomene neurologice (nevrită periferică prin deficit de vit.$B_{12}$)paralizii); 8.-dureri osoase(hipoproteinemie + demineralizare prin malabsorbţia calciului → osteomalacie); 9.-amenoree(hipopituitarism secundar malabsorbţiei proteice); 10.-eczeme(mecanism patogenic necunoscut).

3.-Diagnosticul SM:

a.-depistarea SM se face prin: determinarea grăsimilor în materiile fecale (normal: sub 6 g/24 h); testul de absorbţie al D-xilozei (după administrarea a 25 g per os, excreţia urinară la 5 h depăşeşte 4,5 g, iar nivelul maxim în sînge depăşeşte, în mod normal, 30 mg/100 ml: testul explorează funcţia de absorbţie a glucidelor); determinarea proteinemiei, electroforezei, a hemoleucogramei, fierului seric, calcemiei ;

b.-diagnosticul etiopatogenic se stabileşte prin: 1.-interogatoriu: consum cronic de medicamente, poluare toxică alimentară, intervenţie chirurgicală; 2.-examen biologic: studiul secreţiei gastrice (anaciditate; hiperaciditate); examen coproparazitologic; explorare hepato-pancreatică etc.; 3.-examen radiologic; 4.-biopsia intestinală(absolut obligatorie: în absenţa acesteia nu se poate preciza diagnosticul).

4.-Diagnosticul şi tratamentul principalelor SM:

I.-insuficienţa intestinală cantitativă: "sd.de intestin scurt": survine secundar rezecţiilor întinse de ileon(peste 50 % din lungimea sa)şi scurt-circuitării anatomice sau chirurgicale. Se datorează deficitului de absorbţie a secreţiilor digestive şi principiilor alimentare şi se manifestă prin diaree (uneori, peste 7 1/24 h), flatulenţă, denutriţie severă. Tratamentul constă în rehidratare, corectarea tulburărilor electrolitice şi alimentaţie parenterală. După 1-2 săptămîni se poate introduce, prudent, alimentaţia per os (iniţial pe sondă, în concentraţie izotonă şi administrare continuă, ulterior fracţionat)şi îmbogăţit progresiv (cu excepţia lipidelor şi a lactozei, care nu sînt bine tolerate). Se vor administra parenteral vitaminele liposolubile (ADEK)şi vit.$B_{12}$. Dacă rezecţia a interesat şi valvula ileo-cecală, poluarea bacteriană retrogradă contribuie la agravarea sd.de malabsorbţie şi face necesară antibioterapia ( a se vedea "sd.de contaminare intestinală");

II.-insuficienţa intestinală calitativă:

1.-sindromul de "intestin subţire contaminat"

(sindrom de "contaminare intestinală"): în mod normal, i.s. conţine maximum $10^4$germeni/ml de chim. In cursul rezecţiei gastrice, aclorhidriei, sd. de ansă aferentă, diverticulozei intestinale, stricturilor, fistulelor colo-gastrice sau colo-jejunale, în sprue tropical, în cazul diabetului sau colagenozelor, unde se constată reducerea peristaltismului intestinal normal, se constată proliferare bacteriană exuberantă, depăşind $10^9$ germeni/ml. Ca urmare, survine degradarea sărurilor biliare, cu perturbarea absorbţiei lipidelor(steatoree), consumul proteinelor alimentare, a vit.$B_{12}$ şi acidului folic (care devin "mediu de cultură bacteriană")şi sd. de denutriţie consecutiv. Tratamentul este etiopatogenic: se corectează (cînd este posibil) cauza şi se administrează antibiotice cu spectru larg: Ampicilină sau Tetraciclină 1-2 g/zi timp de 2-3 săptămîni, sau Neomicină 2-3 g/zi (acelaşi interval), repetabil la nevoie. In cazurile refractare se recurge la adaptarea tratamentului în funcţie de antibiogramă, sau se administrează lincomicina (Albiotic), în doză de 1,5 g/zi (eficientă, dar grevată de riscul colitei pseudomembranoase);

2.-modificări ale peretelui intestinal:

A.-înnăscute: Enteropatia glutenică(Sprue nostras): afecţiune caracterizată prin sd. de malabsorbţie şi atrofie vilozitară, predominantă la nivelul jejunului, determinată de intoleranţa la gluten (proteină vegetală, conţinută în unele cereale).

Mecanismul etiopatogenic este necunoscut: s-a presupus existenţa unui deficit congenital în peptidază sau a unui proces disimun, cu producere de anticorpi antigliadină (=fracţiunea extractibilă cu etanol a glutenului) şi antireticulină, cu prezenţa de complexe imune fixate pe mucoasa intestinală. Afecţiunea este relativ frecventă(0,04 % din totalul populaţiei în Europa), se poate manifesta la orice vîrstă, dar predomină între 1-3 ani şi 20-60 ani.

Diagnosticul se bazează pe decelarea sd. de malabsorbţie declanşat de ingestia de cereale. Examenul radiologic fără substanţă de contrast decelează aerocolie difuză, eventual nivele hidro-aerice la nivelul jejunului şi ileonului

(malabsorbţie hidro-salină); tranzitul baritat decelează dilatarea i.s., cu relief anormal, corespunzînd atrofiei vilozitare. Precizarea diagnosticului se face: 1.-prin biopsie, care relevă un ansamblu lezional localizat exclusiv la nivelul mucoasei şi caracterizat prin creşterea profunzimii criptelor Lieberkühn, distrofie enterocitară, creşterea celularităţii corionului; 2.-prin proba la gluten: administrarea a 25-50 g gluten per os determină agravarea promptă a diareei, cu steatoree.

Tratamentul constă în dietă fără gluten, care determină remisiunea diareei (în interval de cîteva săptămîni) şi corectarea sindromului carenţial: se vor exclude din alimentaţie toate cerealele (cu excepţia porumbului şi orezului), pîinea, biscuiţii, pastele făinoase şi toate preparatele în compoziţia cărora intră făina de cereale. La adult, ameliorarea sindromului de malabsorbţie necesită un timp îndelungat (uneori , chiar 1-2 ani). Din acest motiv, dieta fără gluten trebuie urmată cel puţin 6-12 luni înainte de a se trage concluzii asupra eficienţei sale. In primele trei săptămîni se administrează o cantitate redusă de grăsimi(20-30 g/zi), care se va creşte progresiv, în funcţie de toleranţă, ajungînd la 70 g/zi după 6 săptămîni. Se va administra de la început o cantitate suficientă de proteine (120 g/zi), regim normo-sau hiperglucidic. Concomitent, se practică reechilibrare hidro-electrolitică şi vitaminoterapie.

Dacă după 6-12 luni de tratament dietetic, steatoreea nu a fost semnificativ influenţată şi atrofia vilozitară nu s-a remis, se recurge la asociere de corticoizi: după şcoala franceză, în doză de 40-60 mg/zi pînă la ameliorare, scăzînd ulterior cu 5 mg pe paliere de 5 zile, pînă la doza minimă eficace; după şcoala anglo-saxonă, în doză iniţială de 15 mg/zi, pînă la remisiune.

Prognosticul este rezervat, degenerescenţa malignă survenind în 10 % din cazuri.

-Alte deficite enterocitare pot provoca: sd.de malabsorbţie glucidic(deficitul în lactază, maltază, sucrază); lipidice (incapacitatea organismului de a forma chilomicroni); protidice(1.-carenţa în enterokinază; 2.-tulburări de trans-

port ale diferiţilor aminoacizi -de ex.,boala Hartnup: deficit de absorbţie intestinală şi reabsorbţie tubulară a triptofanului şi altor aminoacizi neutri etc.); malabsorbţia vitaminelor şi ionilor este rar întîlnită( de ex., malabsorbţia vit.$B_{12}$ + proteinurie = boala Imerslund).

In toate aceste situaţii, tratamentul comportă suprimarea principiului alimentar netolerat (cu excepţia vit. $B_{12}$ în boala Imerslund) şi, în funcţie de severitatea sd.carenţial, administrarea sa parenterală;

B.-modificări dobîndite ale peretelui intestinal:

a.-afecţiuni inflamatorii sau infiltrative:

1.-Boala Crohn (sinonime: ileita terminală, enterita regională): afecţiune inflamatorie cronică granulomatoasă, de etiologie necunoscută, localizată mai frecvent la nivelul ileonului, dar care poate afecta orice segment al tubului digestiv. Diagnosticul este sugerat clinic de asocierea: diaree + sd.dureros abdominal ± febră; uneori, stare septică, complicaţii locale (stenoze, fistule, abcese, sd.ocluziv sau perforaţie intestinală) sau generale(cutanate, articulare, oculare).Examenul de laborator confirmă prezenţa SM şi decelează deficitul cantitativ şi calitativ al imunităţii celulare (scăderea titrului rozetelor E, IDR negativă la tuberculină, candidină etc.)Creşterea lizozimului seric, enzimă care sugerează prezenţa unui proces inflamator granulomatos, este caracteristică, dar se întîlneşte rareori. Precizarea diagnosticului se face prin examen radiologic(care relevă pierderea detaliilor scopice ale mucoasei, imagine "în pietre de pavaj", rigiditatea segmentului implicat, ulterior stenoză, eventual fistule interne) şi bioptic(infiltraţie limfo-plasmocitară a întregului perete intestinal, cu formare de granuloame fără cazeificare, conţinînd celule gigante multinucleate (leziuni similare sarcoidozei; este semnificativ, pentru patogenia -probabil disimună- a afecţiunii, că leziuni microscopice similare se întîlnesc şi în ariile aparent "normale", inclusiv ganglionii mezenterici şi ficat; reacţia Kveim este pozitivă).In aceste condiţii, tratamentul chirurgical (îndepărtarea segmentului afectat)rezultă în ameliorarea momentană a evoluţiei, dar simptomatologia

reapare, după un interval variabil (luni-ani) corespunzînd unei noi localizări. In consecinţă, tratamentul de elecţie este medical (cu excepţia complicaţiilor locale: fistule, sd. ocluziv, perforaţie) şi constă în: 1.-corticoterapie(foarte eficientă la început, asigurînd vindecarea în 70-90 % din cazuri în primul an): se administrează prednison, 4o-6o mg/zi timp de 3-6 săptămîni, alternînd eventual cu ACTH i.v. (4o - 6o U), perfuzie cu durata de 8 ore. Dacă pierderile digestive sînt importante, se poate administra parenteral corticoterapia. După revenirea la normal a stării generale, se întrerupe progresiv tratamentul cu prednison, scăzînd cu 5 mg la 7-10 zile, pentru a evita apariţia rezistenţei precoce. Reluarea corticoterapiei se face numai în caz de recidivă,utilizînd de această dată doza minimă eficace, pe o durată de 3 luni; în funcţie de starea clinică, se poate administra tratament de întreţinere cu prednison pe o durată indefinită, în doză de 15 mg/zi; în cazul localizărilor rectale, se asociază corticoterapie locală (prednison 20 mg/zi, în microclisme); 2.-dacă pacientul a devenit rezistent la corticoterapie sau necesită doze mari de întreţinere, se poate asocia azathioprină (Imuran, cp. a 50 mg), 1,5 - 2 mg/Kgc/zi; 3.-sulfasalazina(Salazopyrin : cp. a 0,5 g), utilizată uneori ca adjuvant al corticoterapiei, se administrează în doză progresiv crescîndă (pînă la 3 g/zi); nu a făcut însă dovada certă a eficienţei sale; 4.-antibioterapia cu spectru larg se asociază obligatoriu corticoterapiei în cazul stărilor septice; se recomandă Ampicilină, Tetraciclină sau Lincomicină (pag. 427 ); 5.-dieta: hipercalorică (35oo-5ooo cal/zi), hiperproteică (120 g/zi), săracă în reziduuri (în special celulozice), conţinînd, în măsura posibilităţilor, principii alimentare (hidrolizate de proteine, mono-sau dizaharide, trigliceride cu lanţuri mijlocii); 6.-imunoterapia cu BCG sau factor de transfer leucocitar: se află în curs de experiment clinic.

2.-Enterita ulcerantă nespecifică: ulceraţie solitară, situată predominant pe jejun, în patogenia căreia s-a sugerat rolul ischemiei locale sau/şi al iritaţiei mecanice şi chimice determinate de ingestia de medicamente cu solubi-

lizare enterică (în special capsule cu KCl).Simptomatologia este necaracteristică (dureri abdominale difuze, rareori perforaţie,cu tablou de abdomen acut).Tratamentul constă în suprimarea drogului incriminat, corectarea chirurgicală a eventualei complicaţii;

3.-boala Whipple: mult timp considerată inexorabil letală, prognosticul său s-a ameliorat prin introducerea antibioterapiei. Diagnosticul poate fi suspicionat clinic, în faţa unui sd.grav de malabsorbţie, care se asociază cu poliartrită seronegativă, coloraţie particulară a tegumentelor (brună sau cenuşie), poliadenopatii - şi se precizează prin biopsie intestinală şi/sau ganglionară, care relevă infiltraţie cu macrofage anormale (conţinînd granule PAS pozitive,care rezultă din digestia incompletă a bacteriilor). Afecţiunea are deci la bază un mecanism patogenic imun, care o apropie de maladia granulomatoasă septică a copilului. Tratamentul constă în administrarea de Tetraciclină 1 g/24 h (sau Ampicilină, 2 g/24 h) timp de luni sau ani de zile. In caz de intoleranţă sau recidive, se va recurge la alte antibiotice cu spectru larg. Corticoterapia se indică rareori: numai în formele cu afectare severă articulară, rezistente la tratamentul cu antibiotice;

4.-Alte SM cu mecanism patogenic disimun sînt: hipogammaglobulinemia congenitală sau dobîndită (tratament de substituţie cu gamma-globuline administrate parenteral); boala lanţurilor grele alfa (sindrom grav de malabsorbţie + manifestări articulare, determinate de infiltraţia masivă cu plasmocite tinere, dar normale ca aspect, a corionului intestinal, care secretă fragmente de lanţuri grele alfa, decelabile la imunoelectroforeză.Prognosticul este rezervat: s-au raportat remisiuni sporadice sub tratament citostatic); limfomul mediteranean: similar bolii lanţurilor grele alfa, dar infiltraţia intestinală se produce cu plasmocite maligne, afuncţionale, deci nu se însoţeşte de disproteinemie.

5.-Enteropatia exsudativă. Sindrom polietiologic, caracterizat prin pierdere marcată de proteine pe cale digestivă, care determină hipoproteinemie secundară, edeme (prin scăderea presiunii oncotice), anemie feriprivă, hipocalcemie. Principalele cauze ale enteropatiei exsudative sînt: afecţiuni gastrice(gastrita Ménétrier, polipul gastric izolat,carcinomul gastric, atrofia mucoasei gastrice, gastrectomia); afecţiuni intestinale(enterite acute şi cronice), afecţiuni

cardiace: pericardita constrictivă, boli congenitale; afecţiuni renale (sd.nefrotic) etc. Tratamentul este etiologic. In enteropatia limfangiectazică şi în formele idiopatice (unde nu se poate administra tratament etiologic) se administrează dietă bogată în albumine şi săracă în grăsimi (aprox. 40 g/24 h) cu predominanţă trigliceridelor. Tratamentul substitutiv parenteral constă în administrarea de albumină umană, fier, calciu, vit.liposolubile. Sindromul edematos se ameliorează la regim desodat + saliuretice.

Tumorile intestinului subţire.

Sînt relativ rare (3-5% din totalul neoplaziilor tubului digestiv). Diagnosticul este sugerat de episoade recurente, aparent inexplicabile, de dureri abdominale colicative, sd.pseudo-ocluziv, alternînd eventual cu perioade de tranzit intestinal accelerat, sîngerări intestinale oculte, cu examen baritat negativ. Tumorile benigne(adenoame, lipoame, leiomioame, angioame etc.).Diagnosticul este exclusiv bioptic. Tumorile maligne: apar pe teren indemn sau "preparat" (enteropatia glutenică, boala Crohn etc.).S-au descris: adenocarcinoame, leiomiosarcoame, limfoame. Diagnosticul se poate suspiciona clinic în faţa unei mase tumorale abdominale mobile, cu sd. de impregnaţie neoplazică asociat. Tumorile ţesutului argentafin (evoluează mult timp localizat), se traduc printr-un sindrom clinic de aspect particular (sd. carcinoid, sd. Cassidy-Scholte) determinat de deversarea masivă de bradikinină, serotonină, ACTH, care constă în crize de flush, diaree,bronhoconstricţie. Tratamentul tumorilor i.s. este exclusiv chirurgical. Chimioterapia (Bleomicină, Metotrexat, 5 FU, eventual derivaţi de nitrozuree) este iluzorie ca eficienţă şi grevată de risc mielotoxic.

## PATOLOGIA COLONULUI

### A. COLOPATIILE

Definiţie: colopatiile sînt afecţiuni funcţionale sau inflamatorii care cuprind colonul în totalitate sau în cea mai mare parte.

Clasificare (Tabel nr.XIXbis).

Diagnosticul şi tratamentul principalelor forme de

Tabel nr.XIX-bis

Clasificarea colopatiilor

| |
|---|
| **A.-Colopatii funcţionale:**<br><br>1.-colopatii motorii şi secretorii:<br>-colon hiperreactiv(colon iritabil);<br>-diaree nervoasă (emoţională);<br>-colopatie mucoasă (muco-membranoasă)<br>2.-constipaţii funcţionale:<br>-primitive:<br>-colon normal;<br>-dolico-megacolon;<br>-secundare:<br>-toxice;<br>-medicamentoase;<br>-endocrine;<br>-ionice;<br>-endocolopatii:<br>-perturbări ale microbismului colic;<br>-afecţiuni ale intestinului subţire;<br>-alergice ? |
| **B.-Colitele = inflamaţiile colonului:**<br><br>1.-acute:<br>-bacteriene;<br>-parazitare;<br>-toxice;<br>-enterocolita pseudo-membranoasă;<br>2.-cronice: a.-idiopatice:<br>-boala Crohn;<br>-rectocolita ulcero-hemoragică<br>b.-de cauză cunoscută:<br>-parazitare;<br>-tbc, ischemice, terapeutice.<br>3.-segmentare:<br>-diverticulita;<br>-tiflocolita. |

colopatii.

1.-Colopatiile funcționale. Termenul înglobează o multitudine de stări patologice polimorfe, cu mecanism fiziopatologic incomplet elucidat, dar care prezintă două caractere comune obligatorii: 1.-absența oricăror leziuni anatomopatologice macro-sau microscopice; 2.-rolul important al factorului neuro-psihic în geneza fenomenelor clinice (aceasta explică frecvența crescută a afecțiunii,dar nu justifică totuși folosirea abuzivă a termenului de "colopatie funcțională"pentru desemnarea oricărui sd.dispeptic digestiv a cărui etiologie nu o cunoaștem și care ar putea fi expresia unei leziuni severe subiacente. În esență, diagnosticul "medico-monden" de colopatie funcțională trebuie să fie un diagnostic de excludere).

a.-Diagnosticul pozitiv se precizează clinic, în fața următorului complex simptomatic: 1.-tulburări de tranzit, pacientul prezentînd constipație, cu "scaune în creion", sau alternanță de constipație cu perioade de "falsă diaree"(scaune heterogene - amestec de fragmente dure,"en bouchon", cu hipersecreție reacțională); 2.-emisie de mucozități, uneori sub aspect de "false membrane"(colita "muco-membranoasă"),determinată de hipersecreția celulelor cu mucus ale colonului; 3.-fenomene algice, de intensitate variabilă, asociate în general cu fenomene de meteorism, care pot simula(prin intensitatea durerii + distensia colică gazoasă) un abdomen acut, dar cedează odată cu emisia de gaze. Tabloul clinic menționat evoluează în context psihic sugestiv: structură labilă, traume psihice repetate, tendință impulsivă, obsesională sau fobică etc. Examenul fizic nu decelează decît, eventual, "coardă colică"dureroasă în flancul și fosa iliacă stîngă. Rectoscopia, coloscopia și irigoscopia sînt necesare pentru excluderea unei leziuni organice (în special tumorale);

b.-Diagnosticul de formă clinică se precizează prin interogatoriu(alimente netolerate)și prin studiul digestiei (Ch.Debray): a.-în colopatiile de fermentație(care constituie marea majoritate), predomină accelerarea tranzitului intestinal, cu creșterea amidonului, a florei iodofile și acizilor organici în scaun, pH acid și prezența bilirubinei;

b.-în colopatiile de putrefacţie predomină constipaţia: alimentele sînt "supradigerate"! dispariţia amidonului şi a florei iodofile, creşterea conţinutului în proteine şi a amoniacului, pH alcalin;

c.-Diagnosticul etiopatogenic: s-au incriminat factorii neuro-psihici; agenţii toxici( medicamentoşi), reacţii alergice la principiile alimentare, afecţiunile i.s. (enteropatia exsudativă, sd. de malabsorbţie).

Tratamentul este dietetic şi medicamentos:

1.-regimul igieno-dietetic constă în evitarea stărilor de stress psihic(eventual, psihoterapie); mesele vor fi administrate la ore regulate, masticaţie completă, ambianţă netraumatizantă psihic. Unii autori recomandă Luminalete,tb a 0,015 g, I-II/zi în timpul meselor principale, sau/şi medicaţie psihotropă, grevată însă de riscul accentuării tulburărilor de tranzit. Administrarea de Distonocalm(alcaloizi de beladonă+alcaloizi de secară corn.+propranolol 15 mg + amital sodic 25 mg), dg. 1 x 2-4/zi cu 30 min, înainte de masă pare o medicaţie excelentă în colopatiile funcţionale (contraindicaţiile sînt: glaucom, sarcină, ileus, insuficienţă cardiacă, astm bronşic, tulburări de conducere A-V,diabet). Se vor reduce din alimentaţie grăsimile prăjite; amidonul şi făinoasele vor fi administrate în cantităţile uzuale, dar fracţionate; se va exclude celuloza şi carnea greu digerabilă (salam, vînat),numai în perioadele algice sau diareice, după care, în funcţie de toleranţă, vor fi introduse progresiv. Masa nu se va încheia cu un consum lichidian excesiv; nu se consumă băuturi carbo-gazoase (unele ape minerale sînt însă tolerate: Perla Harghitei, Sîngeorz);

2.-tratamentul medicamentos este etiopatogenic (al sd. de malabsorbţie, al tulburărilor endocrine etc.) şi simptomatic (sedativ -menţionat mai sus; antispastic -în fazele algice- a se vedea pag.413 ; se vor administra, de asemenea, pansamente intestinale: Bismut subnitric 5-10 g/zi timp de 7-20 de zile maximum; în colopatia de putrefacţie: Alucol 1-2 g/zi; în diareile acide: carbonat de calciu 5 g/zi).Sînt absolut contraindicate laxativele drastice: oleum ricini, aloe, extr.de revent, cicoare,frangula, licviriţie(în prepa-

tul Cortelax);sulfatul de sodiu, sulfatul de magneziu, fenolftaleina (Ciocolax, Lichior purgativ), oxifenisatina (Fenisan). Sînt admise uleiurile minerale (Ol.parafini 25-5o g/24 de ore, dar nu se va administra habitual !), mucilagiile (Galcorin, 3-6 lingurițe pe zi), supozitoare cu glicerină (comportă riscul iritației locale). Se recomandă medicația coleretică și colagogă (excitant fiziologic al tranzitului intestinal, lipsită de efecte secundare): Fiobilin(tb a 25o mg acid dehidrocolic,II tb x 3/zi după mesele principale, timp de 15 zile pe lună, în medie trei luni: în acest interval se produce "reeducarea" motilității intestinale și în general nu mai este necesară continuarea tratamentului).

Diareea cronică.

Este un simptom și nu o afecțiune. Se întîlnește atît în afecțiuni organice (enterocolite infecțioase cronice, sd. de malabsorbție, neoplazii) cît și în colopatiile funcționale. Tratamentul este al afecțiunii de bază. Simptomatic, se poate administra Codeină fosforică 30 mg la nevoie.

Constipația cronică.

Se poate întîlni în boli organice (dolicomegacolon, boala Hirschprung, fisuri și fistule anale, hemoroizi, tumori, abuz de sedative, antiacide -în special carbonat de calciu-anticolinergice, opiacee, ganglioplegice)și ca simptom unic sau asociat, în colopatiile funcționale. In cazul colopatiilor funcționale, constipația se poate datora absenței reflexului de defecație (diskezie), atoniei sau dimpotrivă, hipertoniei colo-rectale. Tratamentul simptomatic constă în administrarea laxativelor menționate mai sus. In constipația atonă se recomandă Fiobilin (tb II x 3 /zi după mese, timp de 15 zile lunar), corectarea eventualului deficit potasic și, după unii autori, tratament cu Miostin (0,4 mg inj.i.m. la nevoie), grevat însă de riscul volvulusului intestinal și a simptomelor muscarinice, nicotinice și neurologice determinate de inhibarea colinesterazei. In constipația spastică se pot administra mucilagii (Galcorin), soluție călduță de sulfat de sodiu sau magneziu, 30 ml (15-20 %) la nevoie, "reeducarea" reflexului de defecație prin respectarea orarului de exonerare. Regimul dietetic va fi bogat în reziduuri celulozice, dar neflatulent (pîine integrală, fulgi de ovăz, fructe și zarzavaturi, cu excepția păstăilor și a verzei). Se recomandă în special prune uscate sau smochine, ambele ținute 1-2 h în apă, apoi ingerate, seara, înainte de culcare. Se vor evita vinul roșu (bogat în tanin), ceaiul, bananele, ciocolata, cacao.

2.-Inflamațiile colonului : colitele.

a.-colitele acute (vor fi studiate în cadrul bolilor infecțioase; pentru colita amoebiană -a se vedea pag.446 Tratamentul colitelor toxice este al intoxicației respective).

O formă particulară este enterocolita pseudomembranoasă. Afecţiune inflamatorie acută a colonului şi i.s.,de etiologie necunoscută, posibil infecţioasă, se caracterizează prin exsudare masivă şi exfoliere pseudo-membranoasă a mucoasei. Prognosticul este grav, adeseori fatal. Tratamentul constă în reechilibrare hidroelectrolitică intensivă şi rapidă; punerea în repaus a tubului digestiv prin aspiraţie gastrică continuă; decelarea şi îndepărtarea unui eventual agent etiologic (infecţios ? alergic ?). Alte tratamente încercate: restabilirea unei flore intestinale normale prin administrare de fermenţi lactici; antibioterapie cu spectru larg sau adaptat antibiogramei(în cazul cînd agentul etiologic infecţios a fost decelat), eventual tratament corticoid sau cu ACTH. Se poate tenta, ca ultima ratio, exereza chirurgicală întinsă a teritoriilor lezionale, derivaţie externă prin ileostomie sau colostomie . Uneori, colestiramina poate ameliora simptomatologia ;

## B. COLITELE CRONICE

### 1.-Rectocolita ulcero-hemoragică.

Definiţie: inflamaţie cronică recidivantă idiopatică a colonului, uneori şi a intestinului subţire, caracterizată prin hiperemie, edem şi ulceraţii ale mucoasei şi submucoasei.

Afecţiunea este rar întîlnită. In apariţia sa este implicată, se pare, perturbarea imunităţii umorale(s-au decelat Ac.circulanţi anti-lapte de vacă, reagine, Ac. anti-celule epiteliale colice) precum şi a imunităţii celulare (agresiunea citotoxică a limfocitelor T faţă de epiteliul colic).

Diagnosticul pozitiv se bazează pe corelarea datelor clinice, endoscopice, radiologice şi histopatologice:

1.-contextul clinico-anamnestic este sugestiv: debut brutal,aparent determinat de un(şoc psihic, episod infecţios respirator, antibioterapie) + emisiuni rectale hemoragice sau muco-hemoragice, pio-hemoragice, nedureroase. Se asociază diaree, uneori dureri abdominale şi febră 40°C;

2.-rectosigmoidoscopia decelează atingerea difuză a rectului, în totalitate, fără zone normale; mucoasa este sîngerîndă (spontan);

3.-ex.radiologic:(fără substanţă de contrast)poate furniza date importante pentru diagnostic:colonul apare destins, meteorizat, tubular(fără haustraţii)şi scurtat (unghiurile sînt deschise, rotunjite); irigoscopia,efectuată cu puţin bariu şi diluat, confirmă dispariţia haustraţiilor, cu scurtarea colonului(elemente esenţiale pentru diagnostic),

precum şi alte anomalii: spiculi marginali, ulceraţii, dublu contur colic (prognostic sever), lacune sau stenoză localizată;

4.-examenul histopatologic decelează fragilitate epitelială, congestie vasculară, abundent infiltrat inflamator, remanieri glandulare şi abcese criptice, dar nici una din leziunile menţionate nu este specifică.

Diagnosticul de localizare, în funcţie de extinderea procesului, se descriu: proctita hemoragică izolată; rectosigmoidita; colita dreaptă; colita difuză; ileocolita. Examenul radiologic (± rectoscopia) permit aprecierea sediului.

Diagnosticul formei evolutive:

1.-forma acută sau supra-acută (colitis ulcerosa fulminans): tablou clinic dramatic, cu febră 40°C, dureri abdominale, rectoragii, dezechilibre hidro-electrolitice. Leziunile interesează de la început toate tunicile, cu decolare mucoasă, descoperirea musculoasei pe porţiuni întinse, perforaţii; 2.-forma cronică: poate evolua continuu sau intermitent. Se constată fie mucoasa plată, rigidă (prin fibroză submucoasă) şi sîngerîndă la atingere, fie alternanţă de zone pseudopolipoide (susceptibile de transformare malignă) cu zone plate. Histopatologic, se decelează abcese intracriptice.

Diagnosticul diferenţial se face cu enterocolitele acute bacteriene, parazitare, toxice (examen clinico-anamnestic şi coprocultură) şi cu boala Crohn a colonului (prin examen bioptic, care relevă în cazul bolii Crohn granulomul inflamator cronic fără cazeificare, similar sarcoidozei).

Tratament.

I.-măsuri generale: a.-regimul igieno-dietetic: spitalizare cu repaos absolut în formele grave; se vor exclude din alimentaţie crudităţile, laptele, citricele, tomatele, ceaiurile de plante, alcoolul, cafeaua, cacao, ciocolată, nuci. Alimentaţia va fi normo- sau hipercalorică, predominant pe seama proteinelor; b.-corectarea promptă a dezechilibrelor hidro-electrolitice; c.-evitarea stărilor de stress psihic; d.-tratament medicamentos: Salazopyrin (salazo-sulfapiridin) cp. a 0,5 g (acid salicilic + sulfapiridină): în puseu, se administrează 3-5 g/zi; doza de întreţinere (se instituie după obţinerea remisiunii clinice) este de 2-3 g/zi, timp îndelungat. Ca efecte secundare se remarcă agranulocitoză, methemoglobinemie, trombocitopenii, care impun sistarea tratamentului; sau: greţuri, vărsături, migrenă (se va reduce doza); corticosteroizii: atunci cînd nu dispunem de salazopirină, cînd pacientul prezintă (sau dezvol-

tă în cursul tratamentului) intoleranţă la salazopirină, se recurge la Prednison. In puseu se administrează, în funcţie de forma clinică, 4o-6o mg(uneori, pînă la 100 mg/zi), reducînd doza cu 5 mg la 5 zile după obţinerea remisiunii clinice. De menţionat: nu se poate efectua tratament de întreţinere cu corticoizi, întrucît dozele mici (20 mg/zi) sînt ineficiente, iar dozele cu eficacitate terapeutică sînt riscante. In formele cu localizare rectală se poate asocia administrarea locală : hemisuccinat hidrocortizon 100 mg/zi în 100 ml. ceai de muşeţel strecurat, călduţ sau soluţie cloruro-sodică izotonă, alternativ; se administrează iniţial 1-2 microclisme pe zi, apoi o clismă la 3 zile sau săptămînal, în funcţie de simptomatologia clinică).Alternativ cu corticosteroizii,în administrare locală, se poate recurge la sulfamide (ftalil-sulfatiazol 2-3 g şi vit.A 3 ml în 100 ml ceai de muşeţel). In cazul episoadelor febrile se poate asocia antibioterapia,dar numai în doze mici şi pe durată scurtă (Tetraciclină sau Neomicină, 1-2 g/zi timp de 5 zile). Tratamentul imunosupresor (Azathioprină = Imuran, cp. a 50 mg) se va aplica numai după epuizarea celorlalte posibilităţi terapeutice (risc carcinogen şi mielotoxic).

In concluzie: în cura de atac se administrează Salazopyrin ± Prednison; în cura de menţinere, numai Salazopyrin. Tratament de rezervă ( pentru atac şi menţinere ): azathioprina (Imuran).

Tratamentul chirurgical se adresează complicaţiilor (perforaţii, fistule) ;uneori: exereza segmentului afectat.

II.-particularităţi terapeutice:

1.-Colitis ulcerosa fulminans: poate determina exitus prin dezechilibru hidro-electrolitic, şoc hemoragic, peritonită. Tratamentul constă în corectarea rapidă şi intensivă a tulburărilor hidro-electrolitice; administrare de ACTH 80 U/24 h (40 U i.m., 40 U în perfuzie lentă), prednison 100 mg/zi per os, Salazopyrin concomitent cu prednisonul, 4-6 g /24 h, Tetraciclină 250 mg x 4 /zi, clismă medicamentoasă cu prednison şi salazopirină. Dacă nu se obţine ameliorarea, se recurge la intervenţie chirurgicală;

2.-Colita ulcero-hemoragică cronică: în puseu se administrează prednison 40 mg/zi, asociat cu Salazopyrin 2-4 g/24 h; după rezolvarea episodului acut se continuă cu aceeaşi doză de salazopirină pînă la remisiune, după care se face profilaxia recidivelor cu Salazopyrin 1-2 g/24 h, eventual clisme săptămînale cu corticosteroizi.

Supravegherea în ambulator impune examen clinic săptămînal pînă la obţinerea remisiunii complete, apoi lunar; la acelaşi interval, se efectuează ionograma şi hemoleucograma; anual, se efectuează examenul radiologic şi rectoscopic pentru decelarea eventualelor leziuni neoplazice.

Prognostic: supravieţuirea/pînă/ la 20 ani este de aproximativ 50 % (proctita hemoragică prezintă un prognostic mai bun decît celelalte localizări). Restul de bolnavi decedează în primii lo ani de la diagnosticare.

2.-Tuberculoza intestinală: colită cronică determinată de însămînţarea intestinală a BK, produsă pe cale digestivă, hematogenă sau limfatică. Morfologic, se disting două forme: ulceroasă (manifestată prin diaree sanghinolentă) şi hiperplastică (sd. pseudo-ocluziv). Localizarea de predilecţie este ileo-cecală. Diagnosticul este radiologic şi (eventual) bacteriologic. Tratamentul: similar TBC pulmonare.

3.-Colita ischemică este consecutivă ischemiei peretelui intestinal şi, în funcţie de durata acesteia, se constată leziuni ale mucoasei, submucoasei (ambele reversibile) sau ale întreg peretelui intestinal. Localizarea de predilecţie este unghiul splenic al colonului. Clinic, se constată dureri abdominale de intensitate variabilă, diaree sanghinolentă, subfebrilităţi, apărare abdominală localizată. Fenomenele corespund necrozei mucoasei şi cedează la aplicarea de gheaţă local, antibioterapie (Ampicilină 2-4 g pe zi sau Tetraciclină 2 g/zi pînă la remisiune clinică.) Examenul radiologic se efectuează la 4-6 săptămîni pentru a confirma vindecarea sau a decela eventuale fistule. Dacă s-a produs şi necroza musculaturii, vindecarea antrenează constituirea unei stenoze "în pîlnie", care face uneori necesară rezecţia segmentară.

4.-Diverticuloza colică constatată în general după vîrsta de 50 ani, se datorează hiperpresiunii intracolice pe musculoasa deficitară. Drenajul diverticulilor nefiind asigurat, se produce stază, suprainfecţie (diverticulită) cu hemoragie sau perforaţie. Simptomatologia este iniţial necaracteristică (sugerînd o colopatie funcţională); complicaţiile se relevă prin hemoragie, febră, leucocitoză, reacţie peritoneală. Tratamentul diverticulozei urmăreşte normalizarea presiunilor intracolice (asigurarea tranzitului normal: Fiobilin tb II x 3/zi x 15 zile lunar, mucilagii, regim bogat în reziduuri), antialgice. Tratamentul complicaţiilor: diverticulitele impun suprimarea alimentaţiei per os; sondă gastrică; nutriţie parenterală; antibioterapie (exclusiv Ampicilină, 3 g/zi). Celelalte complicaţii sînt chirugicale.

## 2.-Tumorile colonului.

1.-Polipii colonului: sînt tumori benigne sau maligne, caracterizate prin aspectul pediculat, unice sau multiple. In general,polipii colici sînt tumori benigne(adenoame), care se relevă prin sîngerări oculte şi care pot degenera malign.Adenomul vilos prezintă potenţial malign cert; polipoza multiplă congenitală a colonului se transmite autosomal dominant, se manifestă la adolescenţi şi degenerează malign întotdeauna, în jurul vîrstei de 4o ani. Diagnosticul se precizează radiologic şi prin fibroscopie. Tratamentul constă în extirparea (prin sigmoidoscop sau chirurgical) a polipului, sau, în cazul polipozei, colectomie profilactică efectuată la vîrsta adultă.

2.-Cancerul colonului.Frecvent întîlnit, se exprimă clinic prin: a.-tulburări de tranzit intestinal, instalate lent, progresiv(constipaţie, tenesme -pot determina confuzii cu colopatiile funcţionale); b.-sîngerări oculte sau rectoragii,anemie consecutivă; c.-sd.de impregnaţie neoplazică; d.-dureri difuze abdominale, predominant în etajul inferior abdominal. Complicaţiile care pot surveni sînt: ocluzia intestinală, perforaţie, fistulele interne.Diagnosticul pozitiv se suspicionează clinic şi se precizează prin irigoscopie, fibroscopie cu biopsie dirijată, decelarea antigenului carcino-embrionar (CEA), care nu este însă specific. Diagnosticul diferenţial se face cu colopatiile funcţionale, entero-colitele, afecţiunile rectului, metastazele abdominale cu infiltraţia extrinsecă a colonului (excepţionale).

Tratamentul este chirurgical, asigurînd în 50 % din cazuri o supravieţuire peste 5 ani. In cazurile cu metastaze, în special hepatice, tratamentul cu 5-FU(5-fluorouracil) poate determina ameliorarea tranzitorie în 25 % din cazuri.

# PATOLOGIA ANO-RECTALA

1.-Patologia algică esenţială: cuprinde trei sindroame dureroase, caracterizate prin absenţa oricăror leziuni organice: a.-Proctalgia fugax: predomină la femeile de vîrstă mijlocie şi constă în dureri brutale, cu caracter de

"contractură" sau "crampă" (spasm colic ? contractură sfincteriană ?)care survin în special în cursul nopţii sau după defecaţie. Tratament: local: băi fierbinţi, presiune digitală pe anus; general: sedative (Diazepam, 10 mg, seara, la culcare); b.-Coccigodinia: durere coccigiană difuză, ritmată de defecaţie, poziţie şezîndă îndelungată sau declanşată de tuşeul rectal. Tratament: anestezia epidurală; c.-Nevralgia ano-rectală: durere continuă, de intensitate moderată, în context psiho-somatic semnificativ. Tratament: sedative.

2.-Pruritul anal impune excluderea unui diabet sau hemopatii. Cauzele locale sînt: parazitoze (oxiuroza), hemoroizi, fistule, fisuri sau afecţiuni dermatologice. Tratamanetul este etiologic şi sedativ. Se va evita la maximum aplicarea unor pomezi(local) pe bază de antibiotice, antihistaminice, corticoizi, anestezice.

3.-Perturbări ale funcţiei de exonerare: a.-incontinenţa sfincteriană poate fi de origine mucoasă (postoperatorie sau în rectocolitele severe), de origine musculară sau neurologică. Tratamentul este chirurgical; b.-dischezia rectală = dificultatea de evacuare a rectului, exprimată clinic prin tenesme, iar local, prin repleţie rectală. Tratamentul constă în "reeducarea" orară a evacuării, administrarea de supozitoare cu glicerină, clisme mici (sub 100 ml) cu ser fiziologic călduţ; c.-fecalomul: poate fi consecinţa dischezieі rectale. Clinic, pacientul acuză tenesme, scurgere gleroasă, falsă diaree, semne de compresiune pelvină. Tratamentul constă în administrarea unei clisme uleioase, urmată de repetate clisme evacuatorii.

4.-Rectite şi ano-rectite: reprezintă localizarea rectocolitei ulcero-hemoragice, a bolii Crohn, tuberculozei, bolilor venerice; se descriu, de asemenea, rectite iatrogene (după tratament cu antibiotice, purgative, aplicare îndelungată de supozitoare, sau termometrizare repetată), rectite ischemice, ulcer rectal solitar. Tratamentul presupune îndepărtarea agentului iritant, terapie etio-patogenică şi antiinflamatorie locală (microclisme cu hemisuccinat hidrocortizon 100 mg şi vit. A uleioasă 3-5 ml. în 100 ml.ceai de muşeţel călduţ şi strecurat).

5.-Hemoroizii.

Definiţie: dilataţii venoase ale plexului canalului anal. Diagnosticul este clinic, prin decelarea hemoragiilor după defecaţie şi fenomene algice locale, de intensitate minoră. Prezenţa unor dureri vii sugerează o complicaţie: trom-

boză, fisuri şi impune tratament sclerozant. Examenul local evidenţiază hemoroizi interni şi/sau externi. Tratamentul presupune: măsuri igieno-dietetice (evitarea sedentarismului, combaterea constipaţiei -pag.436 ); administrarea de vit.P (preparatul Tarosin, care conţine vit. C+P), eventual prednison per os în criza hemoroidală , în doză antiinflamatorie ( 20-40 mg/zi); local: supozitoare cu hidrocortizon în criză (Hemorzon) sau cu anestezice şi vasoconstrictoare locale (Hemorsal) în afara crizei, II-III/zi; pomezi (Lasonil), antispastice (Lizadon, Scobutil compus supozitoare); injecţii sclerozante, tratament chirurgical. Intervenţia chirurgicală este contraindicată în prezenţa complicaţiilor inflamatorii sau ulcerative.

6.-Fisura anală: ulceraţie cu sediul la polul posterior al orificiului anal, mai rar la polul anterior, relevată(uneori) de un hemoroid "santinelă". Se efectuează infiltraţii anestezice locale, se combate constipaţia, după care fisura se vindecă spontan. Riscul recidivelor sau prezenţa complicaţiilor(supurative) fac însă necesar tratamentul chirurgical, care constă în rezecţia fisurii sau sfincterotomie internă cu coborîrea mucoasei.

7.-Fistula anală: traect cuprins între lumenul rectal şi tegumentul perianal, constituind un focar de inflamaţie cronică (una din cauzele e o z i n o f i l i e i "idiopatice" şi ale sindromului consumptiv "de origine neprecizată"). Tratamentul este chirurgical.

8.-Abcesele anale: tratament chirugical sub protecţie de antibiotice cu spectru larg.

9.-Tumori anale: sînt în majoritate maligne. Se exprimă clinic prin senzaţie de jenă locală, prurit, tenesme, incontinenţă (=invadare sfincteriană). Examenul local şi biopsia precizează diagnosticul. Tratamentul este chirurgical, asociat cu radioterapie.

## P A T O L O G I A   P E R I T O N E U L U I

1.-Peritonita: proces inflamator acut sau cronic, localizat sau generalizat, al peritoneului, determinat de poluarea bacteriană a cavităţii peritoneale, de origine endo-sau exogenă. Dintre cauzele "medicale" ale peritonitelor, menţionăm: a.-Peritonita tuberculoasă: survine în general la femeile tinere ("ascite de la jeune fille").Infestarea bacilară a peritoneului se produce pe cale hematogenă, limfatică sau prin contiguitate. S-au descris următoarele forme clinice: forma acută(granulică, generalizată sau loca-

lizată), cu alterarea stării generale şi sd.de impregnaţie bacilară, care poate evolua spre forma ascitică (lichidul de ascită este un exsudat, care conţine numeroase limfocite; însămînţarea la cobai e pozitivă în majoritatea cazurilor). Forma subacută se caracterizează prin afectarea concomitentă a pleurei sau/şi mediastinului (pleuro-peritonite, mediastinite). Formele cronice: a.-fibro-adezive: abdomenul este retractat; clinic, se exprimă prin sindrom ocluziv sau subocluziv; b.-ulcero-cazeoase. Tratamentul peritonitelor bacilare constă în: administrare de HIN(Hidrazidă,Izoniazidă) 5-10 mg/Kgc/zi, în doză unică, timp de 6 luni asociată cu Etambutol 15-25 mg/Kgc/zi (doză unică), sub control strict al funcţiei hepatice (clinic şi biologic: TGO,FAS,Bilirubinemie), renal, optic şi neurologic. Apariţia fenomenelor secundare (toxicitate hepatică, manifestată prin creşterea de cel puţin 3 ori a unuia din testele menţionate; toxicitate optică sau renală) impune sistarea medicamentului incriminat (a hidrazidei, în cazul toxicităţii hepatice; a etambutolului în cazul toxicităţii renale şi optice). Dacă nu dispunem de Etambutol sau pacientul nu-l tolerează, se poate administra HIN (în dozele de mai sus) asociat cu Streptomicină 1g/zi într-o singură priză, timp de 15 zile, apoi 1 g la două zile, pînă la 1 lună; hidrazida se continuă încă 5 luni(în total, 6 luni de tratament). Administrarea de Streptomicină impune controlul acuităţii auditive şi întreruperea tratamentului la primele semne de diminuare a sa. Se asociază neurotrofice de la începutul tratamentului tuberculostatic: $B_6$ 250 mg/zi, $B_1$ 100 mg/zi inj.i.m. Asocierea de Prednison 0,5 mg/Kgc/zi, scăzînd progresiv doza pînă la 15-20 mg/zi, menţinută pînă la dispariţia exsudatului, accelerează rezorbţia lichidului de ascită şi ameliorează prompt starea generală. De asemenea, împiedică formarea de coalescenţe viscero-peritoneale.

Alimentaţia va fi bogată şi variată.

Tratamentul chirurgical se instituie exclusiv în complicaţiile ocluzive.

2.-Cancerul peritoneal: poate fi primitiv(mezoteliom, în general determinat de expunerea la pulbere de azbest), sau secundar (metastatic), în cazul neoplasmului gastric, hepatic, ovarian. O situaţie particulară este sindromul Demons-Meigs, care constă în asocierea unei tumori ovariene cu prezenţa de exsudat în cavitatea peritoneală şi pleurală. După

extirparea tumorii ovariene, care în general este benignă (fibrom); rareori malignă, dispare şi revărsatul pleuro-peritoneal. Tumora Krukenberg (fibrosarcomul mucocelular carcinomatos gastric cu metastază în ovare) se poate însoţi, de asemenea, de revărsat peritoneal. Tratament: citostatic local.

<u>3.-Periviscerítele</u>: sînt peritonite cronice plastice, localizate în jurul viscerelor abdominale, de etiologie infecţioasă sau inflamatorie şi caracterizate prin fenomene algo-dispeptice, stare subfebrilă, eventual complicaţii mecanice (stenoze, sindrom pseudo-ocluziv). Tratamentul este etiologic (antibiotice cu spectru larg sau, dacă este posibil, conform antibiogramei); se poate asocia prednison în doză antiinflamatorie (posologie similară peritonitei bacilare). Intervenţia chirurgicală este indicată în cazul complicaţiilor mecanice sau supurative.

## P A T O L O G I A   M E Z E N T E R I C A

<u>1.-Lipodistrofia mezenterică.</u>

Este o afecţiune rară, întîlnită mai frecvent la femei, care se caracterizează prin infiltraţia mezenterului cu macrofage încărcate lipidic şi constituirea unui ţesut fibros mezenteric, cu dezvoltare progresivă. Clinic, se constată o masă tumorală abdominală puţin dureroasă, fără alterarea stării generale. Diagnosticul se precizează exclusiv prin laparotomie şi examen bioptic. Tratamentul este chirurgical.

<u>2.-Insuficienţa arterială mezenterică superioară</u> se poate prezenta sub două forme: <u>a.-infarctul mezenteric</u>: ischemie intestinală acută, de etiologie variată, cu necroză secundară a intestinului subţire. Diagnosticul se precizează clinic: "marea dramă dureroasă abdominală" debutează brusc, cu <u>durere cataclismică</u> şi <u>stare de şoc</u>; abdomenul <u>nu apără</u> (=triadă caracteristică). Se asociază diaree sanghinolentă, hematemeză. Tratamentul este: 1.-al şocului; 2.-antibioterapie i.v.; 3.-chirurgical; <u>b.-angorul abdominal</u>( angina intestinală) este expresia insuficienţei cronice (progresive) a arterei mezenterice superioare. Diagnosticul se poate preciza clinic, prin caracterul fenomenelor algice: durere abdominală severă, în etajul mijlociu abdominal, apărînd la aproximativ 30 min.

postprandial (sau după ingestia unui vasodilatator, inclusiv carbocromena, care, determinînd vasodilatație în amonte de obstacol, scade fluxul sanghin în aval), la o persoană în general vîrstnică. Cedează la nitroglicerină. Diagnosticul se confirmă prin arteriografie selectivă; EEG va exclude echivalențele comițiale. Tratamentul constă în administrarea de mese mici, fracționate, repaos postprandial, spasmolitice, Intervenția chirurgicală este de preferat, ori de cîte ori terenul o permite: se efectuează endarterectomie, eventual reimplantarea arterei mezenterice superioare în aortă.

## P A R A Z I T O Z E   I N T E S T I N A L E

### 1.-Infestări cu protozoare:

a.-Lambliaza: Giardia(Lamblia)intestinalis se fixează pe mucoasa duodeno-jejunală, producînd un sindrom algo-dispeptic, rareori febril. Lambliaza atrage atenția asupra unei hipo-sau anacidităţi gastrice.Diagnosticul se precizează prin examen parazitologic al sucului duodenal şi al materiilor fecale. Tratament: Metronidazol, cp. a 250 mg x x 2 /zi, timp de 10 zile; pauză 10 zile, după care se poate relua ciclul terapeutic dacă nu s-a obținut vindecarea. Alte medicații: Furazolidon, 6 mg/Kgc/zi(fără a depăşi 400 mg/zi) timp de 5 zile; pauză 10 zile, după care ciclul se poate relua, pînă la obținerea vindecării; antimalaricele de sinteză au fost de asemenea folosite , dar utilizarea lor este grevată de risc mielotoxic şi dezlipirea de retină;

b.-Trichomoniaza intestinală: tratament identic Lambliazei.

c.-Amibiaza: afecțiunea este determinată de Entamoeba disenteriae, care evoluează fie sub formă vegetativă (agresivă: E.histolytica; neagresivă: E.minuta), fie sub formă de chisturi. Tablou clinic: debut brusc, prin sd.disenteric (scaune muco-sanghinolente, tenesme, dureri abdominale, febră) care durează cîteva zile sau săptămîni, remisiune spontană (care corespunde dezvoltării E.minuta), pe fondul căreia survin iterativ episoade disenterice. Protozoarul se localizează la nivelul colonului şi rectului, provocînd abcese, necroză, ulcerații. Forme clinice: uşoare, medii, severe(supraacute).Complicațiile pot fi de ordin local (gangrenă, perforații, fistule) sau general (abcese amoebiene cu localizare hepatică, pulmonară, cerebrală).Diagnosticul se precizează prin examen coproparazitologic, inclusiv în perioadele de remisiune(cînd se constată chisturile de Entamoeba). Tratament: în faza acută: rehidratare, corectarea

dezechilibrelor electrolitice şi tratament etiologic: 1.-clorhidrat de emetină (Emetină) 1 mg/Kgc/zi, inj.s.c, fără a depăşi 65-80 mg/zi, repartizat în 2 prize egale, timp de 10 zile, sub supraveghere strictă (toxicitate miocardică şi renală).Datorită efectelor sale secundare redutabile, unii autori recurg la Emetină numai dacă tratamentul cu Metronidazol, administrat ca în Lambliază, a eşuat ; 2.-în asociere cu Emetina, se administrează Tetraciclină sau Eritromicină: 1,5-2 g/zi, timp de 5-7 zile; 3.-alte substanţe active sînt: 8-hidroxi-chinoleina (poate înlocui Emetina în caz de contraindicaţii sau intoleranţă); Ambilhar(derivat de nitrotiazol): se preferă în tratamentul abceselor amoebiene hepatice, în locul Emetinei, în doză de 25 mg/Kgc/zi timp de 10 zile; Clorochin (0,25 g x 4/zi timp de două zile, apoi 0,25 g x 2/zi timp de două zile, în tratamentul abceselor amoebiene hepatice, asociat cu Eritromicina; bromhidratul de conessină (se poate administra în continuarea celor 10 zile de tratament cu Emetină). In faza cronică: se repetă tratamentul menţionat de 2-3 ori pe an, timp de 2 ani; pentru consolidare, se poate administra între perioadele de tratament, un preparat arsenical(Bemarsal, cp. a 0,5 g x 3-4/24 h timp de 10 zile) sau derivaţi de hidroxichinoleină (Mexaform, cp.III/zi timp de 10 zile sau Saprosan, dg.III-IV/zi acelaşi interval,; curele se pot repeta după 14 zile. Se pot asocia anabolizante şi săruri de bismut, ca pansament intestinal.

d.-Balantidioza. Protozoarul Balantidium coli se localizează pe mucoasa recto-colică, provocînd abcese, necroză, ulceraţii. Tabloul clinic, complicaţiile şi diagnosticul sînt identice amoebiazei intestinale. Tratamentul constă în administrarea de oxitetraciclină 0,5-1 g/zi timp de 10 zile, urmată de cure de Mexaform, Saprosan sau Intestopan similare amoebiazei.

2.-Helmintiaze intestinale.

a.-Infestarea cu Trematode: Fasciola hepatica (Distomium hepaticum) se localizează la nivelul căilor biliare intrahepatice, determinînd o simptomatologie digestivă de tip dispeptic intestinal (decelarea parazitului constituie o surpriză) sau, dimpotrivă, în cazuri rare, angiocolită cu evoluţie rapid letală.Diagnosticul se precizează prin decelarea ouălor parazitului în materiile fecale sau în bilă. Tratament: Emetină, 0,o2 g/zi inj.s.c. timp de 2o zile,urmată de Clorochin cp. a 0,4oo g x 2/zi timp de 3 zile, apoi cp.I pe zi timp de 20 de zile.Derivaţii chinoleinici (Mexaform,

Saprosan),pot înlocui cura de Clorochin.

b.-Infestări cu Cestode:

1.-Teniazele și Botriocefaloza: determină fenomene algo-dispeptice, tulburări nervoase, scădere ponderală. Diagnosticul se precizează prin identificarea proglotelor în scaun. Tratament: în seara care precede priza de antihelmintic, se administrează un laxativ (10 g Magnesia Usta) și un pahar de ceai, lapte sau compot, a II-a zi, à jeun, se ingeră 4 tb. de bicarbonat de sodiu dizolvate în 50-60 ml.apă; după 10 min., se administrează cîte două tb. de Niclosamid (Yomesan, cp. a 0,50 g) la interval de o oră (doză totală = = 2 g), care vor fi sfărîmate în gură, apoi înghițite. Se poate repeta priza de purgativ salin la 2 ore după ultima priză de Niclosamid. Se va urmări eliminarea scolexului. Alte droguri: Mepacrină, extract de ferigă.

2.-Himenolepidoza (Taenia nana).Diagnosticul se precizează prin identificarea ouălor în m.f. Tratament: Niclosamid, cp. a 0,50 g II/zi în ziua I-a, apoi I/zi timp de 6 zile, asociat cu un purgativ în ziua a III-a și a VI-a, care se administrează la două ore după priza de Niclosamid. Se poate repeta ciclul încă de două ori, după o pauză de 14 zile. Alte droguri: Mepacrină, Oxiuran.

c.-Infestări cu Nematode:

1.-Ascaridioza: diagnosticul se precizează prin examenul copro-parazitologic sau evidențierea paraziților în scaun. Tratament: Alcopar(plicuri cu 5 granule): pentru adulți și copiii peste 2 ani: dimineața, à jeun, se ingeră conținutul unui plic în 100 ml. apă cu zahăr; alimentația este permisă la 2 ore după priza de antihelmintic. Nu sînt necesare purgative. La copiii sub 2 ani, doza este pe jumătate. In ascaridioză este suficientă o singură priză. Alte droguri: Nematocton , cp.a 300 mg; la adulți și copiii peste 7 ani, se administrează 2 cp.x 3 /zi (cu 15 min.înainte de masă, timp de 4-7 zile(se poate repeta după o pauză de 10 zile); la copiii sub 7 ani: 1 cp/an de vîrstă/zi, în trei prize. Se mai poate administra: Santonină, Loxuran, derivați de rezorcină;Decaris(o tb,ca singură doză,ora $18^{00}$).

2.-Oxiuroza: infestarea cu Enterobius(Oxiurus)vermicularis. Diagnosticul este sugerat de pruritul anal nocturn și se precizează prin ex.coproparazitologic.Tratamentul

se face cu Nematocton (două cure, similare ascaridiozei, separate printr-un interval de 10 zile) sau Vermigal, Oxiuran etc.

3.-Trichicefaloza(Trichocephalus dispar). Parazitul infestează cecul, eventual ileonul, inserîndu-şi jumătatea anterioară a corpului în grosimea peretelui intestinal, ceea ce explică spolierea sanghină şi acţiunea neurotoxică. Tratamentul constă în administrarea de Nematocton, (similar ascaridiozei) sau dietil-carbamazină (Loxuran), Bemarsal, derivaţi de rezorcină, timol etc.

4.-Trichineloza(Trichinella spiralis) constă în infestarea cu larve închistate în carnea de porc. Tablou clinic: a.-în faza iniţială: sd.algo-dispeptic; b.-în faza de răspîndire hematogenă şi localizare tisulară (musculatura striată, SNC etc.), simptomatologia apare la 10 zile după infestare şi constă în frisoane, ascensiune febrilă, dureri musculare generalizate, dureri orbitare, fenomene alergice, eozinofilie(pînă la 90 %). Diagnostic: în primele zile, larvele pot fi decelate prin examen coproparazitologic; după trei săptămîni : prin biopsie musculară. Tratament: imediat după ingestia cărnii infestate, lavaj gastric + purgative la 1-2 ore interval; în faza intestinală: tratament cu Tiabendazol(0,5o g x 3/zi în ziua a II-a şi a III-a de la infestare, apoi se repetă după 6 zile), cu Nematocton(posologie similară ascaridiozei) sau cu Loxuran(15 mg/Kgc,priză unică pe zi, timp de 7 zile) şi dietă bogată în glucide; în faza tisulară: Tiabendazol (0,50 g x 2/zi timp de 3 zile, pauză 6 zile, după care se repetă un nou ciclu). Alte droguri: sărurile de antimoniu (Fuadin). Se asociază tratament simptomatic (antialergic).

5.-Alte infestări cu nematode sînt: Ankilostomiaza, Necatoroza (pentru ambele: tratament cu Alcopar), Strongiloidoza (tratament cu Tiabendazol sau Oxiuran).

# BOLILE FICATULUI

## SINDROAMELE ICTERICE

Sindroamele icterice se definesc: 1.-clinic, prin tenta galbenă a mucoaselor și tegumentelor; 2.-biologic, prin creșterea titrului bilirubinemiei totale peste 15 mg/l.

Diagnostic și principii terapeutice.

Există trei posibilități de creștere a bilirubinei totale: 1.-producere crescută : hiperhemoliză(icter "prehepatic"); 2.-defect de pătrundere în hepatocit, de conjugare și de excreție hepatocitară a bilirubinei (icter "hepatocelular" premicrozomal, microzomal și postmicrozomal); 3.-defect de eliminare a bilirubinei, prin obstacol intra-sau extrahepatic (icter "posthepatic").

1.-Icterul hemolitic. Diagnosticul se precizează prin decelarea semnelor de hiperdistrucție globulară: anemie, hiperbilirubinemie indirectă (=liberă, neconjugată), cu icter, urobilinurie, hemoglobinemie, hemoglobinurie - asociate cu semne de regenerare globulară (periferică: reticulocitoză; centrală: eritroblastoza medulară). ( a se vedea Capitolul,p.296).

2.-Icterele hepatocelulare.

Elemente de diagnostic: 1.-în icterul premicrozomal și microzomal se constată creșterea bilirubinei libere în sînge, cu absența eliminării pigmenților biliari în urină și materiile fecale; 2.-în icterul postmicrozomal, se constată hiperbilirubinemie predominant conjugată, absența eliminării pigmenților biliari în m.f.

1.-Icterul premicrozomal.: α icterul juvenil intermitent Meulengracht (Colemia familială simplă Gilbert): este o afecțiune ereditară, cu transmitere autosomal-dominantă, determinată de deficitul în glicuronil-transferază (care scade la 25-50 % din valoarea sa normală) și în proteina vectoare a bilirubinei (= proteina care efectuează, la nivelul ficatului, transportul bilirubinei libere pînă la microzomi).

Diagnosticul se suspicionează clinic în fața unui pacient prezentînd icter de intensitate moderată, cu exacer-

bări în cursul efortului fizic, emoţiilor, carenţelor alimentare, infecţiilor, care este asimptomatic sau prezintă fenomene digestive minore şi provine dintr-o familie în care mai mulţi membri prezintă episoade icterice similare. Biologic, icterul corespunde unei hiperbilirubinemii moderate, care în general nu depăşeşte 30 mg/l şi se explică prin deficitul de conjugare a bilirubinei libere, determinat de scăderea titrului glicuronil-transferazei. Dozarea sa precizează diagnosticul (în icterul Meulengracht, glicuroniltransferaza atinge numai 25-50 % din valoarea normală).

Tratamentul constă în administrarea de inductori enzimatici, care determină dispariţia icterului prin normalizarea titrului glicuronil-transferazei şi a proteinei vectoare. Se utilizează Fenobarbital tb. a 0,1o g sau 0,o15 g, în doză de 0,18o g/zi, repartizată în trei prize, în cursul episoadelor icterice. Icterul Meulengracht este benign, nu influenţează durata sau calitatea supravieţuirii, chiar în absenţa tratamentului.

1b.-Icterul microzomal

1.-Sindromul Criggler-Najjar este o afecţiune ereditară, cu transmitere autosomal-recesivă, determinată de deficitul complet în glicuronil-transferază (spre deosebire de icterul Meulengracht, unde deficitul enzimatic este parţial şi asociat cu deficitul proteinei vectoare a bilirubinei).

Diagnosticul este posibil imediat după naştere: coloraţia icterică se accentuează rapid, apar tulburări de conştienţă, rigiditatea cefei şi a membrelor, opistotonus şi convulsii (icter nuclear), în cursul cărora survine moartea. Icterul corespunde unei hiperbilirubinemii neconjugate masive ( 130-480 mg/l), cu absenţa totală a bilirubinei conjugate şi probe hepatice normale. Bilirubina formată se elimină parţial prin scaun (m.f. colorate) sub formă de "coprobilinogen". Histologic, ficatul apare normal, atît la microsopul optic, cît şi în microscopia electronică. Diagnosticul de certitudine se stabileşte prin determinarea glicuronil-transferazei (titrul este zero).

Tratament: exsanghinotransfuzie. De precocitatea instituirii sale depinde durata şi calitatea supravieţuirii (prezenţa şi severitatea leziunilor neurologice).

NB: de remarcat caracterul convenţional al clasificării icterelor hepatocelulare în premicrozomale şi microzomale: icterul Meulengracht şi Crigler-Najjar, determinate de deficitul(parţial şi respectiv, total) al aceleiaşi enzime, sînt clasificate fiecare într-un grup separat, nu pe baza criteriilor clinice, ci al asocierii, în cazul icterului Meulengracht, al deficitului în proteină vectoare (a cărei existenţă nu a fost însă demonstrată !)

2.-Alte ictere microzomale, determinate de asemenea de deficitul glicuronil-transferazei, sînt: icterul fiziologic al NN(imaturitatea funcţională a enzimei); sd.Lucey-Driscoll(inhibarea enzimei printr-un produs steroid din laptele matern); icterul medicamentos(prin acţiunea inhibitorie exercitată de unele medicamente -Novobiocină, vit.K- asupra glicuronil-transferazei); în cursul anastomozei porto-cave ("ocolirea" celulei hepatice determină deficitul parţial de utilizare a enzimei).

c.-Icterul postmicrozomal.

1.-Sindromul Dubin-Johnson este o afecţiune ereditară cu mod de transmitere necunoscut, determinată de deficitul de excreţie a bilirubinei conjugate şi concomitent, a BSP, anionilor organici, substanţelor de contrast etc. Diagnosticul se suspicionează clinic în faţa unui pacient între 20-40 ani care prezintă icter, hepatomegalie şi fenomene digestive polimorfe cu ocazia ingestiei de alcool, stressului chirugical, infecţiilor, sarcinii. Biologic se constată hiperbilirubinemie mixtă (bilirubina conjugată reprezentînd în medie 60 % din valoarea bilirubinei totale) şi retenţie de aspect particular a BSP: normală sau moderat crescută la 45 min, este net patologică la 60 min. (fenomenul este patognomonic pentru sd.Dubin-Johnson şi Rotor -a se vedea mai jos). Diagnosticul se confirmă prin laparoscopie (care pune în evidenţă coloraţia neagră-albăstruie "ca cerneala" a ficatului) şi prin puncţia-biopsie hepatică (decelînd fibroză strict perilobulară, care nu pătrunde în parenchim, şi prezenţa a doi pigmenţi, de culoare brun-negricioasă şi provenienţă necunoscută). Deci, diagnosticul de certitudine este dat de:

biopsie + BSP + hiperbilirubinemie mixtă.

Deşi nu este necesar tratament (prognosticul fiind excelent), cunoaşterea existenţei acestui sindrom(ca şi a icterului Rotor) este importantă pentru diagnosticul diferenţial

al hepatitelor cronice, cu care sînt de cele mai multe ori confundate.

2.-Sindromul Rotor este icterul Dubin-Johnson fără pigment. Diagnosticul se precizează biologic (hiperbilirubinemie mixtă, retenție patologică a BSP), în context clinico-anamnestic similar icterului Dubin-Johnson. Laparoscopia și biopsia hepatică îl exclud pe acesta din urmă. Nu necesită tratament. Prognosticul este bun.

3.-I c t e r u l "p o s t h e p a t i c"

se datorează unui obstacol mecanic sau funcțional, intra- sau extrahepatic, în calea fluxului biliar. Indiferent de natura acestui obstacol, diagnosticul este posibil prin decelarea următoarelor semne: a.-în amonte de obstacol: refluarea tuturor constituenților bilei în torentul sanghin (deci: creșterea bilirubinei totale pe seama celei conjugate, creșterea sărurilor biliare în sînge, a lipemiei, a colesterolului total cu menținerea raportului colesterol esterificat/total = = 2/3, creșterea fosfatazelor alcaline serice, retenția BSP); b.-în aval se constată diminuarea sau absența pigmenților biliari în materiile fecale, steatoree, defect de absorbție a vitaminelor liposolubile (ADEK), cu alungirea timpului Quick (corectabil prin administrare parenterală de vit.K) și creșterea eliminării pigmenților biliari în urină.

Diagnosticul diferențial între colestaza intra- și extrahepatică este de excluzie(absența unui obstacol pe căile biliare extrahepatice permite suspiciunea colestazei intrahepatice). Recent, s-a decelat o proteină anormală (lipoproteina X), a cărei determinare, asociată cu a colesterol-acil-transferazei, indică existența colestazei intrahepatice.

a.-Sindromul de colestază intrahepatică. Diagnosticul pozitiv este clinic: icter + prurit + xantelasma ± tulburări determinate de hipovitaminoza ADEK și biologic(sindromul de colestază menționat mai sus), în contextul absenței unui obstacol pe căile biliare extrahepatice. Histologic (examen facultativ), leziunile constau în acumularea bilei în hepatocite, celulele Kupfer și canaliculele biliare, cu formare de trombi biliari și apariția de neocanalicule. Uneori

se constată necroză hepatocitară, predominant centrolobulară, a cărei intensitate depinde de gradul și durata colestazei. Sindromul de colestază intrahepatică poate fi primitiv (afecțiuni ereditare, în general rar întîlnite, cu evoluție recurentă sau continuă și prognostic bun) sau secundar unei infecții, agresiuni toxice sau imunologice (de ex., hepatita virală colestatică, hepatita toxică medicamentoasă, cirozele biliare primitive).

b.-Sindromul de colestază extrahepatică este determinat de existența unui obstacol mecanic la nivelul căilor biliare principale (de natură litiazică, inflamatorie sau tumorală). Diagnosticul pozitiv este sugerat de tabloul clinic (icter de intensitate progresivă, cu dureri în hipocondrul drept, uneori colicative, prurit acerb, eventual hepatomegalie și febră) și confirmat de tabloul biologic de colestază(menționat mai sus). Pentru decelarea naturii obstacolului este necesar examen radiologic, eventual laparoscopie sau laparotomie exploratorie. Tratamentul este etiologic și simptomatic. Important: ameliorarea netă a simptomatologiei algice sub aspirină indică natura neoplazică a obstacolului.

DIAGNOSTICUL GENERAL AL SD. ICTERICE

| | Bilir.D. | Bilir.I. | Elim.ur. | Elim.mf | Histol. | AHC |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Icter hemolitic | + | +++ | + | + | - | (+) |
| Icter hepatocelular -pm,microz. | ± | +++ | ± | ± | - | +++ |
| -postmicroz. | +++ | + | +++ | ± | +++ | +++ |
| Icter colestatic | +++ | ± | +++ | ± | - | (+) |

# SINDROAME BIOLOGICE HEPATICE

## 1.-Sindromul hepatopriv (insuficienţă celulară hepatică)

a.-retenţia BSP (clearance fracţionat sub 11 %)

b.-scăderea substanţelor sintetizate la nivel hepatic: albumine; complexul protrombinic şi factorul IX; TQ nu se corectează după administrare de vitamină K; raportul colesterol esterificat/colesterol total scade sub 60 %); proba simplă de încărcare cu glucoză şi testul la glucagon patologice;

c.-perturbarea sintezei de glicogen şi a funcţiei de detoxifiere la nivel hepatic (galectozuria, levulozemia şi fructozemia crescute; testul cu acid hipuric patologic);

## 2.-Sindromul colestatic:

-creşterea bilirubinei totale, predominant pe seama celei directe;
-retenţia patologică a BSP;
-creşterea colesterolului total, esterificat şi a lipoproteinei X;
-creşterea fosfatazelor alcaline serice;
-alungirea TQ, corectat de administrarea parenterală de vitamină K (testul Koller);

## 3.-Sindromul inflamator:

-creşterea gamma-globulinelor,

-creşterea IgA, IgG sau IgM la imunelectroforeză;

-pozitivitatea testelor de turbiditate serică;

## 4.-Sindromul de citoliză (necroză hepatocelulară):

-creşterea transaminazelor, OCT(ornitil-carbamil-transferaza),LDH (lactic-dehidrogenaza), aldolaza;
-creşterea fierului seric peste 120 gamma %

Tabel XX

## Diagnosticul diferenţial al hepatomegaliei.

I.-Ficat palpabil( dar fără mărire de volum):
-poziţie joasă a hemidiafragmului drept, congenitală sau dobîndită (astm brongic, emfizem);
-leziuni subdiafragmatice (abces);
II.-Hepatomegalie:
1.-lobul Riedel; boala polichistică a ficatului; alte malform.
2.-ficat biliar (colestază; sd.Dubin-Johnson, Rotor);
3.-ficat metabolic (tezaurismoze, steatoza, hemocromatoza, degenerescenţa hepato-lenticulară, amiloidoza; diabetul tratat cu exces de insulină);
4.-ficat vascular(insuficienţa cardiacă; sd. Budd-Chiari )
5.-afecţiuni inflamatorii (hepatite, ciroza cu excepţia stadiului tardiv);
6.-tumori primitive, secundare şi afecţiuni hematopoetice;

Tabel XXI

## Diagnosticul etio-patogenic al hipertensiunii portale (HTP)

1.-Creşterea rezistenţei vasculare: A.-intrahepatică: ciroză, procese infiltrative difuze (ex.: sarcoidoză), boala polichistică, schistosomiază; B-prehepatică: tromboza venei porte, pyleflebită, compresiune extrinsecă tumorală; C.-posthepatică: sd.Budd-Chiari, maladia veno-ocluzivă etc.

2.-Aflux splanhnic sanghin crescut: splenomegalie; şunturi AV difuze; fistule AV importante;

3.-Perturbări de decompresiune la nivelul colateralelor venoase( esofagiene, retroperitoneale, periombilicale, hemoroidale).

Tabel XXII

## Diagnosticul diferenţial al ascitei

-mărirea de volum a abdomenului în: obezitate rapid instalată; sarcină; formaţiuni chistice ovariene; tumori ale viscerelor abdominale; meteorism abdominal.

# H E P A T I T E L E   C R O N I C E

Definiţie: hepatopatii caracterizate printr-un proces inflamator cronic de etiologie variată, asociat sau nu cu necroză şi fibroză, dar fără regenerare nodulară şi care durează de cel puţin un an.

Aspectul heterogen clinic şi morfologic al hepatitelor cronice permite definirea a două forme: 1.-hepatita cronică persistentă(HCP): procesul inflamator cronic se exprimă printr-un infiltrat limfo-plasmocitar şi histiocitar limitat la nivelul spaţiilor porte, dar fără afectare hepatocelulară şi -în general- fără manifestări clinice pregnante; 2.-hepatita cronică agresivă (HCA); sinonime: HC activă, progresivă, evolutivă. Se caracterizează prin extinderea infiltratului inflamator din spaţiul port în interiorul lobulului hepatic, cu formare de septuri intralobulare, necroză hepatocelulară cu eroziunea limitantei interne şi fibroză, procese care determină remanierea arhitecturii hepatice. Expresia clinică este polimorfă. Evoluţia se poate face fie lent (uneori cu regresiune spre HCP), formă care a fost denumită HCA tip A, fie rapid, spre ciroză (HCA tip B).

Deci :

HCP = infiltrat inflamator în spaţiul port; potenţial evolutiv nul sau minim.

HCA = NECROZA + FIBROZA pe fond de infiltrat inflamator extins:
- tip A → HCP sau staţionar;
- tip B → ciroză.

Diagnosticul hepatitelor cronice (HC)

1.-Diagnosticul pozitiv poate fi suspicionat clinic, dar certitudinea este adusă de examenul MORFOLOGIC şi BIOLOGIC.

a.-clinic: în HCP pacient asimptomatic sau cu tulburări minore de ordin general (astenie) sau local (jenă în hipocondrul drept,sindrom dispeptic biliar), prezentînd în antecedente hepatită virală, consum etanolic, contact cu toxice industriale sau casnice, abuz de medicamente -în special derivaţi de chinoleină: Mexaform, Mexase, Saprosan , la care examenul obiectiv decelează (uneori) hepatomegalie moderată, nedureroasă; la aproximativ 50 % din cazuri examenul obiectiv este normal; în HCA, dimpotrivă, se constată un tablou clinic complex, sugerînd uneori un sd.disimun (vitiligo, sd. Sjögren, eritem nodos, urticarie); frecvent, pacientul prezintă: mani-

festări digestive (inapetenţă, dureri în hipocondrul drept la efort sau post-prandial; obiectiv: hepatomegalie fermă, dureroasă, regulată, eventual splenomegalie moderată); pulmonare (infiltrate fugace, hemoptizii, focare pneumonice, epanşament pleural); cardio-vasculare(miocardite cu tulburări de ritm sau de conducere), manifestări renale(sd.nefrotic, glomerulonefrita membranoasă), tulburări neuro-psihice(fobii, astenie);

b.-biologic: în HCP: transaminazele, gamma-globulinele, testele de turbiditate serică NU SÎNT MODIFICATE.Alteori se poate întîlni creşterea tranzitorie a transaminazelor (pînă la cel mult de 4 ori valoarea normală) şi a gammaglobulinelor (20-22 %), pentru perioade de 2-10 zile, cu revenire spontană la normal. Retenţia BSP uşor alungită. In 50 % din cazuri se poate întîlni $AgHB_s$. Uneori se decelează Ac. anti-fibră musculară netedă, antinucleari, dar la un titru redus; în HCA: tablou biologic complex: sd.de colestază intrahepatică(creşterea bilirubinei totale pe seama celei conjugate, fosfatazele alcaline serice moderat crescute); sd. hepatocitolitic, sd.biologic al insuficienţei hepato-celulare, sd.inflamator, sd.autoimun (Ac.anti-fibră musculară netedă prezenţi la 80 % din cazuri, asociaţi eventual cu Ac.antinucleari, anti-mitocondriali, factor reumatoid etc.), sd.hematologic(hiperesplenism);

c.-morfologic: puncţia-biopsie hepatică (PBH) este absolut necesară pentru precizarea diagnosticului: 1.-în HCP se constată leziuni inflamatorii minime (infiltrat predominent limfocitar)în spaţiile porte şi discretă fibroză portală (fără depăşirea limitantei interne şi FĂRĂ necroză celulară sau modificarea arhitecturii hepatice). Imaginea este staţionară în timp (ani de zile); 2.-în HCA se constată extinderea infiltratului inflamator din spaţiul port, în interiorul lobulului hepatic; consecutiv, apar leziuni de necroză hepatocitară cu eroziunea limitantei interne ("piecemeal necrosis"=necroză parcelară), aspect care predomină în tipul A, cu evoluţie lentă sau regresiune spre HCP; alteori, necroza se extinde intra- şi interlobular ("bridging necrosis"=necroză în punte), aspect caracteristic tipului B, cu evoluţie cirogenă. Vindecarea leziunilor necrotice se produce prin fibroză, cu a-

aceeaşi dispoziţie intra- şi interlobulară. Consecinţa acestor fenomene este dezorganizarea arhitecturii lobulare (spre deosebire însă de ciroză, nu se întîlneşte regenerare nodulară).

În concluzie,

HCP = pacient asimptomatic ± hepatomegalie,
transaminazele < de 4 ori normalul pentru perioade sub 12 zile;
gamma-globulinele: cel mult 20-22 %;
morfologic: infiltrat inflamator în sp.port
± fibroză strict în sp.port.

HCA = tablou clinic complex; hepato-splenomegalie;
tablou biologic complex; important:
transaminaze > de 4 ori normalul,
gamma-globuline peste 25 g/l
morfologic: infiltrat inflamator extins,
NECROZĂ + FIBROZĂ intra- şi interlobulară.

2.-Diagnosticul etiologic al HC: este esenţial, întrucît îndepărtarea eventualului factor etiologic poate determina, în special în HCP, restitutio ad integrum. Anamneza, examenul clinic şi de laborator pot releva existenţa factorilor infecţioşi(hepatită virală, în special tip B) toxici(etilism cronic; toxice industriale sau casnice, în special insecticide organo-clorate, tetracloretanul; toxice medicamentoase: în special derivaţii de chinoleină: Mexaform, Mexase, Saprosan), fizici (iradiere accidentală, profesională sau terapeutică; hipotermie sau hipertermie) sau nutriţionali (dietă dezechilibrată, carenţa proteică; sindroame de malabsorbţie).

3.-Diagnosticul patogenic. Pentru factorii infecţioşi, toxici şi fizici se presupune acţiunea directă asupra celulei hepatice; factorii nutriţionali determină iniţial perturbarea metabolismului hepatic, cu steatoză şi ulterior, steato-necroză, steato-ciroză. Indiferent însă de natura factorului etiologic iniţial, perpetuarea leziunilor hepatice după îndepărtarea acestuia, pare să fie de natură i m u n ă. Argumente în favoarea ipotezei imuno-patogenice a HC sînt datele clinice(HCA se asociază uneori cu manifestări clinice sugerînd un proces disimun); datele biologice(prezenţa auto-Ac; sindromul biologic inflamator); datele morfologice(infiltratul inflamator limfo-plasmocitar aflat la originea leziunilor de necroză); eventual: ameliorarea HCA sub tratament imuno-supresor (date incerte în prezent).

4.-Diagnosticul diferenţial se face cu hepatita virală acută formă prelungită (cronicizarea acestei forme de

hepatită se poate afirma după 12-18 luni de evoluţie; sub acest interval, se consideră că este vorba de HV subacută. Diagnosticul diferenţial între HC şi ciroza hepatică se face clinic şi prin PBH (absenţa regenerării nodulare în HC).

Evoluţia şi prognosticul HC

In absenţa tratamentului, HCP evoluează spre ciroză în 5-10 % din cazuri; în 90-95 % din cazuri este staţionară sau se vindecă spontan, cu preţul unei discrete fibroze portale. In HCA, evoluţia fără tratament poate fi lentă (tip A) sau rapid cirogenă (tipul B). Tratamentul poate determina eventual ameliorarea sau stabilizarea leziunilor (în 20 % din cazuri). Deşi evoluţia este imprevizibilă şi unii autori ar cita supravieţuiri de durată, prognosticul în HCA este infaust: 3o-5o % din cazuri decedează în primii 5 ani de la diagnostic. Valoarea tratamentului este incertă.

Tratamentul hepatitelor cronice.

1.-HCP: NU NECESITĂ TRATAMENT ! Dimpotrivă, administrarea intempestivă a medicamentelor "hepatoprotectoare" poate fi nocivă (suprasolicită funcţia de detoxifiere), iar a imunosupresoarelor este incertă ca beneficiu şi în plus, grevată de riscul colestazei intrahepatice şi a citolizei hepatocelulare. Se recomandă: prelungirea repaosului în decubit cu 3-4 ore pe zi (ameliorează fluxul sanghin hepatic), alimentaţie completă, echilibrată în principii alimentare, cu excluderea băuturilor alcoolice, a alimentelor vechi sau conservate (inclusiv a compoturilor din comerţ), evitarea contactului cu substanţe toxice, a mediului poluat radic şi a consumului abuziv de medicamente (antialgice, sedative, laxative -în special Fenisan, eubiotice intestinale -Mexaform etc.). Se va efectua control clinic şi biologic periodic (la 6 luni), puncţie-biopsie hepatică repetată (la 1 an).

2.-HCA: IMPUNE TRATAMENT SUSŢINUT(deşi valoarea acestuia este de fapt incertă). Se recomandă :

a.-repaus la pat: ameliorează fluxul sanghin hepatic cu aprox. 40-50 %, reducînd astfel riscul necrozei hepato-celulare prin ischemie relativă. In puseele evolutive se impune spitalizarea pentru cel puţin o lună, în scopul respectării repaosului, regimului igieno-dietetic, tratamentului şi pentru supraveghere clinico-biologică; în perioadele de acalmie, se va prelungi repaosul în decubit, la 15-18 h pe zi;

b.-regim alimentar: echilibrat, bogat în proteine ( 1,5 g/Kgc) şi glucide (350-400 g/zi, cu excepţia cazurilor cu diabet asociat) şi moderat hipolipidic (în funcţie de toleranţă: 60-80 g/zi). Sarea este permisă în cantităţi normale, cu excepţia pacienţilor care sînt în cura de tratament cortizonic. Sînt absolut interzise băuturile alcoolice, alimentele vechi sau conservate, carnea grasă (inclusiv peştele gras), carnea de vînat, alimentele cu conţinut lipidic crescut (alune, nuci, fasole), brînzeturile fermentate, condimentele(cu excepţia sării);

c.-Tratamentul medicamentos.

Deşi patogenia imună este îndoielnică, tratamentul imunosupresor de durată pare a fi util în HCA:

-Corticoterapia. Nu există o schemă standard, dar în general se începe cu o doză de 1 mg/Kgc/zi timp de 2 săptămîni, după care, dacă s-a obţinut ameliorare clinică şi biologică, se reduce progresiv doza, cu 5 mg la 5 zile, pînă la o doză de întreţinere de 15-20 mg/zi, care trebuie administrată cel puţin 12 luni. Sau, se poate începe cu doza de 0,5 mg/Kgc/zi, scăzînd după o săptămînă cu 5 mg la 5 zile, pînă la doza de 15-20 mg/zi, care va fi continuată de asemenea cel puţin 12 luni (deşi normalizarea transaminazelor şi a gamma-globulinelor se produce în timp de două luni, se recomandă corticoterapie de durată, dat fiind pericolul recăderilor). Şcoala franceză recomandă administrarea de la început a unei doze de 20 mg Prednison pe zi, dar care se menţine timp de mai mulţi ani, sau asocierea : Prednison 10mg/zi cu Azathioprină(Imuran) 50 mg/zi, aceeaşi durată. Dată fiind incertitudinea asupra patogeniei HCA, precum şi riscul corticoterapiei (ea însăşi poate determina hepatocitoliză), pare justificat tratamentul cu doze mici sau moderate de Prednison (20 mg/zi sau 0,5 mg/Kgc/zi doză iniţială) pentru o durată de aproximativ 12 luni. Dacă se produce recăderea biologică în cursul corticoterapiei cu doze mici, se pot creşte dozele sau se asociază tratament imunosupresor citostatic (Azathioprină, Clorambucil). Pentru contraindicaţiile corticoterapiei şi tratamentul asociat (KCl, pansamente gastrice, calciu), se va consulta capitolul,p.609 . NB! In cursul corticoterapiei din HCA nu se vor administra anabo-

lizanţi androgeni (favorizează colestaza intrahepatică şi hepatocitoliza);

-Tratamentul imunodepresor citostatic: se administrează în cazul contraindicaţiilor sau ineficienţei corticoterapiei. Datorită riscului carcinogen şi pericolului de agravare a hepatitei cronice prin suplimentarea leziunilor de citoliză, utilizarea sa reprezintă o excepţie. Se pot utiliza Azathioprina (Imuran, cp. a 50 mg), Clorambucilul sau 6-MP (Purinethol);

-Asocierea corticoizi-imunodepresoare ar permite o toleranţă superioară a drogurilor, cu reducerea la jumătate a dozei pentru fiecare din ele, dar rezultatele nu sînt superioare monoterapiei şi în plus, apare riscul carcinogen;

-Alte medicaţii: 1.-tratamentul "hepatoprotector" ar avea o eficienţă îndoielnică. Vitaminele din grupul B,E, acidul nicotinic, fosfolipidele (în preparatul Essentiale, Endonal) ar avea rol favorabil în metabolismul hepatic şi regenerarea hepatocitară (dar arhitectura hepatică este dezorganizată, deci "regenerarea" morfologică nu corespunde restabilirii funcţionale a lobului hepatic, ci pare similară regenerării din ciroze); acidul orotic (conţinut în preparatul Purinor) s-a dovedit inductor al necrozei hepatocitare, deci s-a renunţat la utilizarea sa; factorii lipotropi (metionina, colina -de ex., în preparatul Mecopar) au acţiune îndoielnică: uneori ar favoriza necroza hepatocitară; acidul aspartic (de preferat preparatul Aspatofort, care nu conţine metionină) intervine în ciclul ureogenezei , favorizînd deci metabolismul amoniacului la nivel hepatic; aminoacizii esenţiali, în special arginina, intervin de asemenea în metabolismul amoniacului şi potenţează funcţia de detoxifiere la nivel hepatic; administrarea de glucoză (iv, în perfuzii de 10 %, 500-1000 ml/24 h, cu glucoză 33 % 100-200 ml/24 h) favorizează refacerea glicogenului hepatic; se asociază vitamina C (iv sau per os), vitamina P (în preparatul Tarosin, cp.III-VI/24 h) cu rol în refacerea membranelor celulare şi stabilizarea acestora; 2.-anabolizantele ar avea efect favorabil asupra regenerării hepatice. Se pot administra Nerobolil f. a 1 ml inj.i.m. o dată pe săptămînă sau

Norbetalon (preparat RSR, echivalent Nerobolilului), care prezintă acţiune androgenică relativ redusă; în insuficienţa hepatică, orice anabolizant este contraindicat.

Supravegherea tratamentului în HCA comportă control clinic şi biologic (săptămînal, pînă la remisiunea biologică, apoi lunar), precum şi histologic (PBH se repetă anual).

Tratamentul sindroamelor clinice asociate:

-hipersplenismul: ameliorarea se poate produce în cursul tratamentului cu Prednison sau imunosupresoare. Dacă nu se obţine remisiunea, se practică splenectomie. Dacă intervenţia chirurgicală este contraindicată sau dacă nu e corectat citopenia (uneori se asociază şi sechestraţia hepatică ~~splenică~~ a elementelor figurate), se pot administra alcaloizii de Vinca Rosea, în special vincristina (după schema menţionată la pag. 380 );

-tratamentul sindromului dispeptic biliar şi intestinal, tratamentul pancreatitei asociate vor fi expuse separat (Cap.p.492).

Supravegherea pacientului cu HC în ambulator.

1.-în cazul HCP se va efectua control clinic şi biologic la şase luni; puncţia-biopsie hepatică se repetă la 1-2 ani, în funcţie de datele biologice şi clinice. Se va insista asupra respectării repaosului diurn şi regimului igieno-dietetic;

2.-în cazul HCA, se impune spitalizare periodică (aproximativ de trei ori pe an, sau mai frecvent, în funcţie de caracterul evolutiv al afecţiunii), pentru control biologic, histologic şi tratament. In ambulator se va urmări starea clinică (control la 2 săptămîni), biologică (lunar) şi respectarea indicaţiilor terapeutice, igieno-dietetice. In funcţie de caracterul evolutiv, se va aprecia necesitatea întreruperii terapeutice a cursului sarcinii. Pentru HCA survenind în context heredo-colateral disimun se recomandă sfat genetic.

# CIROZELE HEPATICE

Definiţie: hepatopatii cronice, caracterizate printr-un proces inflamator difuz, cu necroză hepatocelulară şi fibroză consecutivă, asociat cu leziuni de regenerare nodulară parenchimatoasă.

Clasificare: 1.-ciroza Laennec(nutriţională, etanolică); 2.-ciroza postnecrotică (secundară hepatitei virale);3-ciroza biliară (primitivă sau secundară); 4.-ciroza pigmentară (hemocromatoza); 5.-ciroza cardiacă; 6.-ciroze de cauză rară( perturbări metabolice; boli infecţioase; procese infiltrative hepatice de durată; tulburări gastro-intestinale; intoxicaţii exogene cronice).

Diagnosticul pozitiv.

1.-Ciroza Laennec. Sinonime: ciroză atrofică; ciroză septală, portală, alcoolică, steato-ciroză.

Diagnosticul se suspicionează clinic în faţa unui pacient cu hepatomegalie regulată, nedureroasă, la care se asociază în stadiile tardive fenomene de decompensare vasculară (ascită, edeme) sau parenchimatoasă (icter, comă hepatică), cu reducerea în dimensiuni a volumului ficatului şi la care anamneza relevă consum cronic de alcool, asociat sau nu cu deficit nutriţional.

Biologic, se constată prezenţa sindromului de insuficienţă hepato-celulară (retenţia anormală a BSP poate fi mult timp unica anomalie), sindromul inflamator (creşterea VSH şi a gamma-globulinelor, predominant pe seama IgG, cu scăderea albuminelor), sd. de retenţie biliară (bilirubină mixtă); uneori, sd. de citoliză (creşterea TGP, LDH, aldolazei,

OCT). De notat: consumul de alcool poate declanşa puseul de citoliză sau un sindrom Zieve (hiperlipemie + anemie hemolitică + icter, la care se asociază dureri intense în epigastru). Spre deosebire de alte forme de ciroză, în ciroza Laennec se întîlneşte frecvent un sindrom anemic, cu determinism complex: deficit de folaţi, sîngerări oculte digestive, efect toxic al etanolului asupra măduvei hematopoetice, hipersplenism (caracteristic pentru anemia din ciroza Laennec ar fi aspectul particular al hematiilor, care prezintă neregularităţi în formă de spini pe suprafaţa lor="acantocite").

Deci, probabilitatea de diagnostic ar fi dată de: anamneză (consum cronic de alcool) + evoluţia clinică (hepatomegalie mult timp asimptomatică, apoi reducerea în dimensiuni a volumului ficatului) + tabloul biologic (caracteristic: sd.Zieve, acantocitoza).

Diagnosticul de certitudine este însă morfologic: puncţia-biopsie relevă fibroză difuză, fină, uniformă, steatoză hepatică şi necroză celulară, iar insulele de regenerare celulară sînt de dimensiuni mici (infralobulare), corespunzînd reţelei fine de fibroză.

2.-Ciroza postnecrotică. Sinonime: ciroza toxică, ciroza multilobulară, ciroza post-hepatitică, ciroza idiopatică (sau criptogenetică).

Diagnosticul este sugerat anamnestic, de prezenţa hepatitei virale (în 25 % din cazuri), adeseori cu evoluţie lentă, subacută, sau a intoxicaţiilor cu ciuperci necomestibile (Amanita phalloides), toxice industriale (fosfor), rareori abuz de medicamente (izoniazidă, iproniazidă).

Ca şi în ciroza Laennec, evoluţia este insidioasă; se poate decela fortuit o hepatomegalie regulată, nedureroasă; uneori, primul simptom poate fi decompensarea vasculară sau parenchimatoasă (se afirmă că ciroza Laennec decompensează predominant vascular, iar ciroza postnecrotică - predominant parenchimatos).

Biologic, spre deosebire de ciroza Laennec, predomină sindromul citolitic moderat şi inflamator (hipergammaglobulinemie: 3-4 g/loo ml.ser).

Examenul morfologic permite diagnosticul de certitudine: dispariţia parenchimului hepatic pe zone întinse; colaps stromal şi benzi groase de fibroză; noduli mari, neregulaţi, delimitaţi de benzile de fibroză şi care conţin parenchim intact sau insule afuncţionale, provenite în urma procesului de regenerare.

3.-Ciroza biliară. Sinonim: ciroza hipertrofică Hanot. Tabloul clinic, biologic şi histopatologic caracteristic cirozei este determinat de retenţia biliară.

Clasificare: ciroza biliară primitivă(idiopatică; mecanism patogenic:probabil disimun; retenţia biliară este exclusiv intrahepatică) şi ciroza biliară secundară (prin obstacol mecanic pe căile biliare principale).

Diagnosticul este precizat de sindromul clinic şi biologic de colestază, la care se adaugă, după un interval variabil (cîteva luni ↔ 3-5 ani), semne de decompensare parenchimatoasă şi vasculară.

Clinic, se constată icter progresiv, prurit, xantelasma, steatoree; hepato-splenomegalie.

Biologic, creşterea bilirubinei totale pe seama celei directe, colalemie, colalurie; hiperlipidemie şi hipercolesterolemie; creşterea fosfatazelor alcaline serice.

La acest tablou, se adaugă, în ciroza biliară primitivă, manifestări sugerînd un proces disimun: clinic: sclerodactilie, fenomene Raynaud, teleangiectazii; biologic: creşterea marcată a IgM, prezenţa Ac.antimitocondriali (în 95 % din cazuri), perturbarea imunităţii celulare.

In ciroza biliară secundară, explorarea radiologică permite diagnosticul şi tratamentul etiologic, decelînd calculi biliari; stricturi coledociene postoperatorii; anomalii congenitale; tumori de cap de pancreas etc. De menţionat însă că mecanismul etiopatogenic este în parte necunoscut: obstacolul mecanic nu explică leziunile întinse intrahepatice şi constituirea cirozei.

De notat: în faţa unui pacient cu sd.clinic şi biologic de colestază, se vor face toate explorările necesare (radiologice, eventual laparoscopie şi laparotomie explora-

torie) în vederea descoperirii unui obstacol mecanic extrahepatic.

Puncția-biopsie hepatică este grevată de riscul peritonitei biliare.

4.-Ciroza pigmentară: hemocromatoza (pag.482);

5.-Ciroza cardiacă: semne de insuficiență cardiacă globală sau predominant de tip drept + ascită progresivă + sd. de insuficiență hepato-celulară.

6.-Ciroze de cauză rară : a.-perturbări metabolice: galactozemiile și fructozemiile congenitale;tezaurismozele; deficitul în alfa$_1$-antitripsină, sd.Fanconi etc.; b.-boli infecțioase: toxoplasmoză, infecțiile cu virus citomegalic, bruceloza, schistosomiaza etc.; procese infiltrative hepatice de durată: sarcoidoza, tbc.; d.-tulburări gastro-intestinale : sd.de malabsorbție; e.-intoxicații cronice exogene: arsenic, consum cronic de medicamente(fenacetină, fenilbutazonă, HIN etc.)

Deci:

-ciroza hepatică= infiltrat inflamator + necroză+ + fibroză + r e g e n e r a r e  n o d u l a r ă. Particularități:

-c. Laennec: alcool; ficat mare→mic; decompensare predominant vasculară;morfologic:fibroză fină,micronoduli;

-c.postnecrotică: hepatită;decompensare predominant parenchimatoasă; fibroză masivă, macronoduli;

-c.biliară : colestază + sd.disimun(f.primitivă) sau + obstacol mecanic extrahepatic(f.secundară);splenomeg.

-hemocromatoza:ciroză + diabet + hipersideremie;

-c.cardiacă: valvulopatie sau pericardită constrictivă + sd. de insuficiență hepato-celulară;

-c. de cauză rară: decelarea factorului etiologic sau al AHC.

## Diagnosticul etapei evolutive

1.-Perioada compensată: clinic:pacientul este asimptomatic sau prezintă acuze polimorfe digestive (inapetență,

, senzaţie de saţietate precoce, tulburări de tranzit, meteorism abdominal), neuro-psihice (insomnii, coşmaruri, fobii), alergice: urticarie; eventual: hemoragice (echimoze spontane, gingivoragii, peteşii). Biologic, singura anomalie decelabilă poate fi retenţia patologică a BSP; în unele cazuri se asociază sd. disimun (prezenţa de Ac.antimitocondriali, antinucleari, anti-fibră musculară netedă, prezenţa $AgHB_s$, perturbarea imunităţii celulare). Examenul morfologic precizează dg.

2.-Perioada decompensată. Pacientul prezintă semne de decompensare portală: ascită + circulaţie colaterală, varice esofagiene (şi hemoragie digestivă superioară consecutivă), hemoroizi, varice intestinale; encefalopatie portală;-asociate sau nu cu semne de decompensare parenchimatoasă (ficatul devine mic; apare icter; sindrom hemoragipar prin deficit de sinteză a factorilor complexului protrombinic la nivel hepatic);sindrom endocrin (ginecomastie, hipopilozitate, tulburări gonadice); sindrom cutanat (steluţe vasculare, eritem palmar, retracţie aponevrotică palmară Dupuytren etc.).Stadiul final al decompensării parenchimatoase este coma hepatică.

De menţionat: deşi simptomatologia perioadei decompensate recunoaşte un mecanism patogenic adeseori intricat (de ex., ascita este marca decompensării portale, dar în acelaşi timp relevă scăderea albuminelor sanghine datorită decompensării parenchimatoase), în unele cazuri se întîlneşte decompensare disociată( predominant vasculară: în ciroza Laennec -sau predominant parenchimatoasă: în ciroza postnecrotică).

## Diagnosticul complicaţiilor majore ale cirozelor.

### 1.-Hipertensiunea portală.

Definiţie:creşterea presiunii venoase portale peste valorile normale. In sectorul presinusoidal, valorile normale sînt: 10-15 $cmH_2O$(=8-10 mmHg); în sectorul sinusoidal: 5-10 $cmH_2O$(7-10 mmHg); în sectorul postsinusoidal: 2-5 $cmH_2O$(5-8mmHg).

Consecinţa hipertensiunii portale: încetinirea fluxului sanghin în teritoriul port, dezvoltarea circulaţiei colaterale, congestie pasivă a splinei (cu fenomene de hipersplenism) şi a celorlalte viscere abdominale.

Diagnostic: clinic: 1.-prezenţa circulaţiei colaterale (venectazii periombilicale, latero-abdominale, esogastrice, hemoroidale); 2.-sîngerări digestive (varice esofagiene, hemoroizi, mai rar varice intestinale); 3.-splenomegalie cu fenomene de hipersplenism; 4.-episoade de encefalopatie portală ( pag.479 ). Biologic, se decelează prezenţa hipersplenismului, iar în cursul encefalopatiei, creşterea amoniacului sanghin (între 3oo-5oo gamma%), cu aminoacidemie şi glutaminorahie, dar cu TGP în limite normale.

2.-Ascita.

Definiţie: retenţie anormală de lichid intraperitoneal. Sînt decelabile clinic cantităţile care depăşesc 500 ml. In cursul cirozei hepatice, apariţia ascitei este determinată de un complex de factori: 1.-hipertensiune portală; 2.-hipoalbuminemie; 3.-retenţie hidrosalină crescută,prin hiperaldosteronism secundar.

Diagnostic: clinic: matitate deplasabilă pe flancuri, semnul valului; biologic: este necesară paracenteza; se apreciază: 1.-culoarea şi transparenţa: în ciroză, lichidul este clar, sero-citrin(un lichid de ascită chilos = limfom malign, tumoră de pancreas; hemoragic = adenocarcinom hepatic pe ciroză);2.-conţinutul în proteine: în ciroză, 1,5-3 g% (Rivalta negativ = transsudat); creşterea conţinutului proteic sugerează: suprainfecţia; sd.Budd-Chiari; pericardita constrictivă; 3.-citologia (limfocite în număr redus, rare celule mezoteliale în ciroza hepatică; dacă se asociază adenocarcinomul hepatic: placarde de celule tumorale, lichid hemoragic); 4.-bacteriologia (a nu se uita însămînţarea pentru BK).

3.-Coma hepatică(insuficienţa hepatică severă)

(a se vedea pag.477 )

4.-Sindromul hepato-renal: apariţia insuficienţei renale funcţionale, aparent fără intervenţia unui factor declanşator, cu evoluţie în majoritatea cazurilor letală, la bolnavii decompensaţi vascular şi parenchimatos.Frecvenţă

maximă: în ciroza Laennec.

5.-Adenocarcinomul hepatic. Este o complicaţie frecventă, astfel încît Caroli afirmă că "orice ciroză este o stare precanceroasă". Diagnosticul se suspicionează clinic prin sporirea rapidă în dimensiuni a hepatomegaliei, care devine spontan dureroasă; instalarea bruscă a semnelor de decompensare vasculară (ascită, hemoragie digestivă superioară) fără intervenţia unui factor declanşator aparent; stare subfebrilă, icter progresiv, prurit. Biologic, se constată creşterea VSH, decelarea alfa$_1$-fetoproteinei, eventual creşterea fosfatazelor alcaline serice. Ascită hemoragică, conţinînd cel.tumorale.

6.-Alte complicaţii: tromboza şi tromboflebita portală: febră + dureri abdominale + creşterea rapidă a ascitei (diagnostic de certitudine: radiologic); infecţiile intercurente; strangularea herniei ombilicale, ocluzia intestinală.

Diagnosticul diferenţial al cirozelor.

1.-În perioada compensată: diagnosticul diferenţial al hepatomegaliei ( a se vedea tabelul XX );

2.-În perioada decompensată : se face diagnosticul diferenţial al hipertensiunii portale, ascitei, hemoragiei digestive superioare, comei hepatice (tabelul XXI); (tabel XXII).

Tratamentul cirozelor hepatice.

1.-Măsuri generale.

a.-În perioada compensată: repaus la pat, 15-18 h. din 24 h.(ameliorează fluxul sanghin hepatic); regim igienodietetic: alcoolul este strict interzis. Dieta va fi bogată, echilibrată în principii alimentare ( peste 2.000 cal/24 h, cu aport protidic 1-2 g/Kgc/zi); întrucît pacientul prezintă în general apetit diminuat, raţia calorică va fi repartizată în 6-7 prînzuri mici, la intervale regulate. Dacă pacientul este supraponderal, se reduce aportul caloric pe seama lipidelor; pentru pacienţii subnutriţi, se creşte progresiv raţia calorică (în special pe seama proteinelor, sub supravegherea

azotemiei şi amoniemiei). Regimul alimentar va fi individualizat în funcţie de afecţiunile coexistente: diabet zaharat, ulcer, şi de etiologia cirozei: în hemocromatoză se reduc alimentele bogate în fier şi glucidele; în galactozemii şi fructozemii: suprimarea laptelui, respectiv a zahărului din alimentaţie etc.

-se suprimă medicamentele hepatotoxice: androgenii, steroizii anabolizanţi, largactilul (clorpromazina), tetraciclinele, antimitoticele, paracetamolul, salicilaţii, sulfatul feros, bismut, arsenic, metionină, acid orotic, vit.A.

-vitaminoterapia: se aplică numai în cazurile în care există certitudinea deficitului manifest, pentru că, în principiu, orice medicament suprasolicită funcţia de detoxifiere a ficatului. In ciroza Laennec este necesară administrarea de vit.$B_1$ (fiole a 100 mg), doză zilnică: 200 mg, timp de 10 zile lunar; vitamina $B_6$ (fiole a 250 mg), o fiolă pe zi, 10-15 zile lunar; eventual, acid folic, dg. a 5 mg, doză zilnică: 10-15 mg, pînă la corectarea anemiei macrocitare. Uneori este necesară asocierea de Glubifer, dg. a 100 mg, doză zilnică : 300 mg, sub controlul Hb şi sideremiei. Preparatele conţinînd vitamina C şi vitamina P (rutin), de ex., preparatul Tarosin, pot fi utile, stabilizînd membrana hepatocitară: se administrează 3-6 cp./zi (Tarosinul conţine 50 mg acid ascorbic şi 20 mg rutin);

-factorii lipotropi şi extractele hepatice: nu şi-au dovedit eficienţa; în plus, preparatele conţinînd acid orotic (Purinor) şi metionină (Mecopar, Metaspar) determină citoliză hepatică; unii autori recomandă administrarea de Acid aspartic ("Aspatofort" = fiole a 10 ml. cu 250 mg.aspartat de sodiu şi 125 mg. vit. $B_6$) în perfuzie i.v. (doza zilnică: 4-16 fiole), cu rol în regenerarea hepatocitului, protecţia echipemntului enzimatic şi amoniofixator; durata unei cure: 10-15 zile lunar, în funcţie de testele hepatice; preparatul Essentiale,(3-6 capsule/zi), conţinînd fosfolipide şi vitamine, pare util, în cure de 20 zile lunar, eventual asociat cu Endonal (complex de vitamine din gr.B) - 3 cp./24 h. şi Legalon (produs fitoterapic), 3-6 cp/zi, 2o de zile pe lună, 3-6 luni;

-tratamentul imunosupresor: şcoala franceză îl

indică atunci cînd sindromul biologic sugerează o componentă disimună (Caroli); posologia este identică celei din hepatita cronică agresivă (pag.460 ); tratamentul se oprește cînd apar semne de decompensare vasculară sau parenchimatoasă, sau dacă în cursul tratamentului survine creșterea transaminazelor. Școala germană indică tratament cortizonic în toate cazurile cu inapetență severă și scădere ponderală, dar menționează că eficiență sigură se constată în ciroza femeilor după menopauză, cu excepția cirozei alcoolice. Se administrează 12,5 - 15 mg Prednison/zi (tratament de durată), în cazurile fără ascită.

S-a propus administrarea de cloraminofen, D-penicilamină, colchicină, în scopul diminuării fibrozei hepatice. Rezultatele sînt îndoielnice. Școala franceză (Fabre) afirmă că rezultatele la lotul tratat cu colchicină ar fi superioare (clinic și biologic) la doi ani, față de lotul netratat (studii încă neconfirmate statistic).

b.-în perioada decompensată:

-tratamentul hipertensiunii portale: este simptomatic și comportă tratamentul hemoragiilor digestive superioare ( a se vedea mai jos), al encefalopatiei portale (pag.479) al hipersplenismului (pag.359 );

Tratamentul HDS din cadrul cirozelor hepatice: 1.-regulă generală: internarea este obligatorie, de obicei într-un serviciu chirurgical; 2.-se apreciază cantitatea de sînge pierdută, prin date de la anturaj; eventual: date de laborator (sînt dificil de interpretat în primele ore, datorită intervenției mecanismelor fiziologice de reglare) și pe baza următoarelor criterii clinice de gravitate: subiectiv: anxietate, sete, agitație sau prostrație; obiectiv: paloare, absența recolorării dungii albe după presiune la nivelul tegumentelor frunții; dacă anemia mucoaselor se asociază cu tenta icterică, hemoragia datează de mai mult timp; puls mic și rapid, TA scăzută, pînă la colaps. In general, varicele esofagiene determină hemoragii digestive cataclismice, a căror apariție e potențată de tulburările de coagulare din ciroze (sd.de insuficiență celulară hepatică) și de asocierea cu

ulcerul peptic (gastric sau duodenal) şi esofagita de reflux. In afară de tratamentul general al HDS ( a se vedea pag.415 ), sînt de reţinut următoarele particularităţi terapeutice în cazul hipertensiunii portale din cirozele hepatice: privind reechilibrarea hidro-electrolitică: aportul de sodiu va fi redus la minimum, cu atît mai mult cu cît transfuziile aduc o cantitate importantă de $Na^+$(150 mEq/l). Dimpotrivă, adăugarea de potasiu este utilă (hipokaliemia uzuală a ciroticilor); va fi prevenită encefalopatia prin inhibarea florei intestinale proteolitice prin clisme, lavaj intestinal, antibiotice, vit.$B_1$, vit.K; pentru hemostază se va reduce presiunea în sistemul port prin administrarea a 20 U extras de hipofiză posterioară în 200 ml ser glucozat 5% care se perfuzează în 30 min şi se poate repeta de două ori în 24 ore.Cînd hemoragia este produsă prin ruptura varicelor esofagiene, se introduc în esofag, pentru 24-36 ore, sonde tip Sengstaken-Blakemore sau Linton (cu balonaş, pentru compresiune), care permit hemostaza în aprox. 70 % din cazuri; se poate tenta, de asemenea, sutura varicelor prin esofagoscop sau efectuarea de urgenţă a anastomozei porto-cave (grevată însă de mortalitate per- şi postoperatorie ridicată);

-tratamentul sindromului edemato-ascitic:

1.-tratamentul de atac: paracenteza de urgenţă se impune cînd distensia abdominală este marcată, ameninţînd perforarea ombilicului sau determinînd semne de compresiune (dispnee, hipotensiune) şi cînd există semne de deshidratare celulară (sete, persistenţa pliului cutanat, hipotonia globilor oculari, limba şi buzele "arse"); nu se extrag mai mult de doi litri odată ;

-în primele 48 h se apreciază gradul de hiperaldosteronism secundar, urmărind eliminarea NaCl în urină, la un aport zilnic de 6 g: dacă eliminarea urinară este de 2-6 g, răspunsul la regim hiposodat va fi prompt; dacă se elimină sub 1g NaCl/24 h, pacientul prezintă un hiperaldosteronism sever: răspunsul terapeutic este dificl de obţinut, terapia grevată de complicaţii;

-pacientul se cîntăreşte zilnic şi se măsoară peri-

metrul abdominal; la internare şi apoi de două ori pe săptămînă se determină ionograma serică, ureea sanghină, creatininemia, amoniacul;

-după primele 48 h. în care s-a apreciat valoarea hiperaldosteronismului, se administrează regim hiposodat (1 g= = 17 mEq NaCl/24 h), normocaloric. Scăderea optimă în greutate : 0,5 - 1 Kg/zi. Dacă în primele 5 zile de regim hiposodat scăderea ponderală totală este sub 1 Kg,se recurge la tratament diuretic, dacă pacientul nu prezintă contraindicaţii (hematocritul peste 35 %, care, la un cirotic denotă hemoconcentraţie; uree sanghină peste 0,50 g‰; creatinină sanghină peste 13 mg%; natremie sub 130 mEq/l; potasemie sub 3,5 mEq/l sau peste 4,5 mEq/l; rezerva alcalină scăzută sub 23 mEq/l sau crescută peste 30 mEq/l);

-tratamentul diuretic: se administrează, în ordine: diuretice tiazidice( de ex.,Nefrix, cp. a 0,025 g, în doză de 100 mg/zi)sau Furosemid (Furanthril, tb. a 40 mg sau Furosemid fiole a 20 mg) în doză de 40-120 mg/24 h. Dacă în următoarele 3-4 zile nu se produce creşterea diurezei cu 500-1000 ml/24 h şi reducerea greutăţii cu aprox. 400 g pe zi sau mai mult, se recurge la acidul etacrinic (Edecrin, cp. a 50 mg), în doză de 25-100 mg/24 h., sau la asocierea unui diuretic tiazidic cu un antialdosteronic (Spironolactona, Aldactone, în doză de 100-300 mg/24 h)sau cu Triamteren (Jatropur) 3oo-600 mg/24 h, care acţionează la nivelul tubului contort distal (reamintim că saliureticele acţionează la nivelul tubului contort proximal). Efecte secundare ale tratamentului diuretic : hipokaliemie (în cazul saliureticelor): este necesară administrarea de KCl per os, 1-2 g/24 h, în funcţie de ionogramă; asocierea de Spironolactonă cruţă potasiul; hiponatremie; perturbări ale echilibrului acido-bazic.

Complicaţia cea mai redutabilă a tratamentului diuretic este precipitarea sindromului hepato-renal(hiponatremie, astenie marcată, greţuri, vărsături, hipotensiune, creşterea ureei sanghine, a creatininei,şi potasiului).Tratament : restrîngerea cantităţii de lichide ingerate la 100-1200 ml/24 h; sistarea diureticelor drastice (Acid etacrinic, Furosemid); se va practica diureză osmotică (Mannitol, 100 g/4-6 ore).Nu se administrează NaCl decît în cazuri excepţionale (cînd insufi-

cienţa renală s-a instalat brusc şi este deosebit de gravă). Uneori însă, chiar în aceste cazuri, este de preferat a se evita aportul de NaCl. Se va efectua umplere vasculară cu plasmă sau albumină umană.

2.-tratamentul de întreţinere.

Dacă s-a obţinut "uscarea" ascitei, se continuă regimul hiposodat, dar în nici un caz nu se continuă tratamentul diuretic.

3.-în caz de eşec al regimului hiposodat şi tratamentului diuretic: puncţii evacuatorii, cu măsuri de riguroasă aspesie, la nivelul fosei iliace stîngi, fără a se depăşi 750 ml, în ritm de două puncţii pe săptămînă. Se pare că reinjectarea lichidului de ascită, concentrat prin ultrafiltrare, permite în unele cazuri uscarea rapidă a ascitei.

-tratamentul comei hepatice ( a se vedea pag.478)

-tratamentul adenocarcinomului hepatic (pag.485)

-febra la un cirotic: se poate datora infecţiilor intercurente, tromboflebitei portale, asocierii unui adenocarcinom etc. Se practică: examenul bacteriologic al lichidului de ascită, coprocultură, hemocultură, examen radiologic toracic. Chiar dacă nu se decelează un punct de plecare, este prudentă introducerea antibioterapiei pentru febra care durează peste 24 h,>38°C. Şcoala franceză recomandă Penicilină, 2,4 mil /24 h, la care se asociază Colimicină 1.000.000 u/zi, inj.i.m. în două prize, sau Gentamycin, 2-3 mg/Kgc/zi (dacă funcţia renală este în limite normale). Dacă nu se constată ameliorare după cinci zile de tratament, se trece la terapia tuberculostatică de probă. In cazul în care explorările bacteriologice sînt pozitive, se aplică tratament conform antibiogramei.

b.-Particularităţi terapeutice.

-tratamentul cirozei biliare: ameliorează calitatea, nu însă şi durata supravieţuirii(în ciroza biliară primitivă).

In ciroza biliară secundară, prognosticul depinde de promptitudinea (și posibilitatea) îndepărtării obstacolului extrahepatic. In ambele cazuri, în afară de tratamentul cirozei, sînt necesare: combaterea pruritului: se administrează colestiramină (Questran) 10-15 g/zi per os, timp indefinit. Dacă obstrucția biliară nu este completă, pruritul se atenuează în 7-8 zile. Au mai fost utilizate: drenajul biliar extern; norethandrolonul(acesta ameliorează pruritul, dar intensifică icterul) - ambele, de interes istoric; combaterea consecințelor steatoreei(tratament de substituție cu vitaminele liposolubile A,D,E,K); tratamentul etio-patogenic: în ciroza biliară secundară: îndepărtarea obstacolului; în ciroza biliară primitivă: corticoterapia și imunosupresoarele (posologie similară hepatitei cronice agresive) au dat rezultate îndoielnice;

-tratamentul hemocromatozei (pag.483 );tratamentul cirozei cardiace (asociază terapia decompensării cardiace cu măsurile generale menționate mai sus); tratamentul cirozelor de cauză rară (etio-patogenic,asociat măsurilor igieno-dietetice și tratamentului complicațiilor).

c.-Supravegherea pacientului cirotic în ambulator.

-control clinic: săptămînal;
-control biologic : lunar;
-se supraveghează regimul igieno-dietetic și tratamentul;
-spitalizarea se impune: în hemoragiile digestive superioare (urgență vitală); la apariția primelor semne de decompensare (pentru stabilirea tratamentului); la agravarea decompensării (pentru reevaluarea terapiei) sau cînd apare febră neexplicată, alterarea rapidă a stării generale, accentuarea icterului etc.)

Profilaxia cirozei

-profilaxia hepatitei virale acute A și B;
-depistarea și tratamentul corect al cazurilor de hepatită virală acută;
-profilaxia alcoolismului, intoxicațiilor exogene acute și cronice, abuzului de medicamente.

# INSUFICIENȚA HEPATICĂ ACUTĂ

Insuficiența hepatică severă, de instalare acută, este consecutivă unei distrugeri masive a parenchimului hepatic (necroza hepatică a lui Herxheimer, distrofia galbenă acută), cu instalarea brutală a comei hepatice ireversibile. Uneori însă, coma poate fi de instalare progresivă, termen final al unei insuficiențe hepatice de durată.

Etiologie: 1.-infecții și inflamații: hepatita virală (este actualmente cauza cea mai frecventă), hepatita cronică și ciroza hepatică; 2.-hepatite toxice endogene (toxicoză gravidică, arsuri, distrugeri tisulare, tireotoxicoză, insuficiență suprarenală) sau exogene (hepatita alcoolică acută; toxine bacteriene; consum cronic sau intoxicații acute cu largactil, preparate pe bază de arsenic, barbiturice; intoxicații acute cu ciuperci, tetraclorură de carbon, cloroform, extract de Filix mas).

Tabloul clinic este caracteristic: somnolență progresivă, dezorientare temporo-spațială (pînă la comă), expresie particulară a privirii ("privirea este îndreptată către infinit"); coma poate fi liniștită sau se însoțește de agitație psihomotorie, uneori convulsii epileptiforme(prin acțiunea toxică a bilirubinei neconjugate asupra encefalului). Icterul este intens ("rubin icterus"), dar cu agravarea comei, acesta poate diminua sau, alteori, se accentuează. In comele foarte grave icterul poate lipsi. Halena prezintă un miros particular ("de pămînt" sau "de ficat proaspăt" -foetor hepaticus), din ce în ce mai accentuat: este semn de insuficiență hepatică foarte gravă. La acestea se adaugă: accentuarea rapidă a steluțelor vasculare; sindrom hemoragic; hipotensiune, hipotermie, respirație profundă tip Kussmaul, mai rar tip Cheyne-Stokes, pupile midriatice, areactive. In necrozele acute, ficatul este la început mărit și foarte dureros, pentru a diminua apoi, mai mult sau mai puțin rapid. Prezența unei splenomegalii sau a ascitei sînt semne prețioase în favoarea unei come hepatice. Se asociază,de asemenea, oligurie, edem maleolar sau generalizat și ascită precoce. Durata comei: 24-48 h, uneori: 7-1o zile.

Semne de laborator: -creșterea amoniemiei (normal: 40-70 gamma %); creșterea peste 200 gamma % este considerată semn de ireversibilitate; scăderea colesterolului, creșterea aminoacizilor(normal: 5-8 mg%); azotul rezidual poate fi normal, dar de obicei este crescut; ureea este scăzută(ficatul nu mai poate efectua ureogeneza); protrombina, factorii V și VII,

precum şi antitrombinele II, III, IV sînt diminuate; scăderea timpului Quick se constată în toate cazurile( un indice Quick sub 10 % este însă semn de ireversibilitate); timpul de sîngerare şi de coagulare sînt prelungite;probele funcţionale hepatice şi testele de labilitate serică sînt patologice. TGP foarte crescută, TGO normală, dar în comă pot fi ambele scăzute sau în limite normale, prin inactivare enzimatică la nivel hepatocitar (prin autoliza intra vitam a ficatului). In urină, urobilinogenul crescut; urobilina şi bilirubina prezente, dar nu totdeauna; ureea urinară scăzută(sub 10 g în 24 h); testul Millon intens pozitiv.

Tratamentul comei hepatice. In tratamentul comei hepatice se va avea în vedere combaterea următoarelor complicaţii posibile: diateză hemoragică, infecţii(pînă la septicemie), insuficienţă renală, insuficienţă respiratorie, hipoglicemie, hiperkaliemie, tulburări de hidratare, tulburări cardio-vasculare, tulburări ale echilibrului acido-bazic. Se vor administra: a.-sol.glucozată 5-20 % iv sau pe sondă duodenală(care permite şi introducerea de siropuri vitaminizate, sucuri de fructe care asigură $K^+$ necesar, sau levuloză); cantităţile de lichide administrate trebuie să fie mari (2.5oo-3.ooo ml) iar regimul trebuie să conţină peste 1.5oo calorii. La perfuzia iv se adaugă NaCl 8 g/zi şi KCl 4 g/zi, posologii adaptate în funcţie de ionograma sanghină; b.-sondă duodenală permanent (cu excepţia varicelor esofagiene) pentru aspiraţie continuă a secreţiei duodenale, epurînd astfel organismul de produsele toxice rezultate din necroza celulară hepatică; de asemena, clismă înaltă, eventual cu $Na_2SO_4$, pentru a evacua substanţele azotate intestinale; c.-perfuzii cu vitamine din grupul B (complex B, vit.$B_{12}$ 1.ooo gamma), vit.C 1ooo mg, clorhidrat de colină 2 g/24 h; d.-hemisuccinat de hidrocortizon în perfuzie (300 mg în prima zi,200 mg în a doua zi, apoi 150, 100, 50 şi 25 mg)în zilele următoare), după care se va menţine, timp de 3-4 săptămîni o doză de 25-mg Prednison pe cale bucală. Acţiunea corticoterapiei este certă în hepatita acută etanolică; e.-antibiotice cu spectru larg: 1-2 g/zi de tetraciclină sau 4-6-8 g Neomicină pe sondă gastrică; se poate încerca, de asemenea, Kanamicina (în scopul combaterii amoniogenezei intestinale); în acelaşi scop se mai recomandă lactuloza şi acidul acetohidroxiaminic (inhibitor chimic al amoniacului); f.-combaterea amoniemiei: Multiglutin (5-10 f. în perfuzie: efect discutabil);Arginină sorbitol, 25-30 g în perfuzii/24 h;acid aspartic(Aspatofort= acid aspartic + vit.

$B_6$) 8-16 fiole, în perfuzie/24 h; glutarat de ornitină, orotat de lizină; sulfat de protamină 200 ml/24 h/sol.glucozată; g.-recent, L-Dopa (dihidroxi-fenilalanina) a fost utilizată, împreună cu un amestec de aminoacizi (cantități mici de metionină, fenilalanină și exces de valină, izoleucină) cu îmbunătățirea rapidă a stării de conștiență în unele cazuri, prin inhibarea așa-numitor "falși transmițători"nervoși, care se produc datorită acțiunii enzimelor bacteriene intestinale, se acumulează în mare cantitate și limitează rata de sinteză a catecolaminelor normale(noradrenalină și dopamină) determinînd astfel semnele neurologice; h.-combaterea hemoragiilor ( a se vedea pag.415 și pag.472 ); i.-agitația psihomotorie se combate cu scopolamină (50-100 mg s.c.) sau steroizi narcotici (nu influențează funcția hepatică) sau doze mici de Diazepam, sau Benadryl; j.-pentru a intensifica fluxul biliar s-a recomandat injectare paravertebrală de Novocaină 1 % 10 ml, la nivelul apofizelor spinoase ale dorsalei 8,9.

Ce trebuie evitat: barbituricele, opiaceele și sulfamidele (toxice hepatice); mineralo-corticoizii(favorizează retenția de sodiu și pierderile de potasiu); extractele de ficat (favorizează steatoza), perfuzia cu aminoacizi (cresc amoniemia). Tratamentul cu heparină în caz de CIVD în insuficiența hepatică acută este foarte discutabil și deosebit de periculos.

Alte resurse terapeutice: transplantarea hepatică ar fi soluția ideală, dar este dificil de realizat în răstimpul scurt de supraviețuire a bolnavului; în centre specializate, se mai poate încerca oxigenoterapia hiperbară, hemodializa, plasmafereza, exsanghinotransfuzie (5 l. sînge conservat), circulație încrucișată cu ficat heterolog.

## Alte accidente comatoase din cursul insuficiențelor hepatice grave:

### ENCEFALOPATIA PORTALA

Sinonime:sindromul de scurt-circuit porto-cav al lui Henning, encefalopatia amoniacală, stupoarea episodică Riddel. Este o comă care se produce din cauza excluderii funcționale a ficatului, datorită scurt-circuitării porto-cave, fie prin anastomoză chirurgicală, fie prin circulație colaterală marcată, în cazul varicelor esofagiene (spre deosebire de coma hepatică, prin distrugerea parenchimului hepatic).Simptomele se datorează intoxicației cu amoniac a encefalului. Coma este declanșată de factori exogeni supraadăugați unei insuficiențe hepati-

ce, de cele mai multe ori, un consum exagerat de proteine.

Clinic, lipseşte foetorul hepatic, TGP nu este crescută, amoniemia urcă între 300-500 gamma%. Se notează, de asemenea, o aminoacidemie şi o glutaminorahie.

Galea distinge trei stadii ale encefalopatiei portale: stadiul I: tulburări ale memoriei şi ideaţiei. Obiectiv, în 80 % din cazuri apare "flapping tremor" sau asterix (Adams şi Foley): mişcări de flexie-extensie ale membrelor superioare, mai ales din articulaţia metacarpo-falangiană, cu aspect de secuse , 6-10/sec., simulînd bătaia din aripi a păsărilor(poate fi întîlnit şi în insuficienţa respiratorie sau renală şi în hipopotasemii); stadiul II: domină tulburările psihice, cu delir, confuzie, somnolenţă, agitaţie; în 30-40 % din cazuri se constată "semnul roţii dinţate": antebraţul flectat pe braţ şi aflat în hipertonie revine la poziţia iniţială numai în sacade; stadiul III: contracţiile musculare pot lua nu numai aspect extrapiramidal, dar şi pseudotetanic sau pseudomeningian; somnolenţă şi stare confuzională accentuată după care bolnavul intră în comă. Spre deosebire de coma hepatică, aceasta este însă r e v e r s i b i l ă . Poate persista un grad de deficit intelectual.

Wildhirt consideră că nu toate cazurile de stupoare episodică după operaţia de anastomoză porto-cavă se datoresc intoxicaţiei cu amoniac a encefalului. In cauză ar fi şi un hiperaldosteronism cu tendinţa la retenţie hidrică şi edem cerebral. El afirmă că administrarea de aldactonă, 200 mg/zi, poate duce la dispariţia obnubilării.

Tratamentul encefalopatiei portale constă în suprimarea totală a proteinelor, perfuzii i.v. cu ser glucozat, clisme evacuatorii zilnice, Neomicină 2-4 g/zi, pentru sterilizarea tubului digestiv. Tratamentul cortizonic este contraindicat (favorizează coma). Recent, Parkes şi col. au utilizat cu succes remarcabil L-Dopa pe sondă gastrică, în doze totale variind între 1,75-12 g. In caz de encefalopatie hepatică posthemoragică s-a preconizat recent lavajul gastric cu manitol.

FALSA COMA HEPATICA (Kalk)

Se datorează unui deficit de potasiu şi poate apare în insuficienţa hepatică şi în coma hepatică. Se manifestă clinic prin greţuri, vărsături, meteorism accentuat, pînă la ileus paralitic; astenie musculară generalizată, parestezii. In cazuri grave, paralizii flaşte cu abolirea reflexelor. Se asociază obnubilare, uneori delir, somnolenţă, comă; se constată modificări ECG(deprimarea progresivă a spaţiului ST cu T negativ şi apariţia undei U, din ce în ce mai amplă, fuzionată cu unda T

Tabel XXIII Rezumatul accidentelor comatoase din cursul insuficiențelor hepatice grave

| Tipul de comă | Mecanism | Semne principale | Tratament |
|---|---|---|---|
| 1. Coma hepatică pr.-zisă | Hiper-amoniemie | -comă liniștită sau agitată; -icter intens; -foetor hepaticus; -sd.hemoragic -hipotermie; -respirație Kussmaul. | -sol.glucozate; -vitamine; -H.hidrocortizon -Antibiotice -combaterea amoniemiei, a sd.hemoragic, a hipovolemiei, a tulburărilor echil. ac.-bazic, a hipoglicemiei; corectarea kaliemiei. |
| 2. Encefalopatia portală | Intoxicație cu $NH_3$ a encefal. (cons. exager. de prot. în ins.hep.) | -"flapping tremor", -delir, confuzie, semnul roții dințate, -contracții muscul. | -suprimarea proteinelor; -glucoză i.v. -neomicină; -L-Dopa; -aldactonă. |
| 3. "Falsa comă hepatică" | Hipo-potasemie | -astenie musculară și generală, -letargie, -ECG (vezi textul) | -clorură de potasiu, 3-5 g/24 h |
| 4. Sd.de hipo-sodi-emie. | Dietă hiposodată prelungită în ciroze; diuretice; paracenteze; diaree; vărsături. | -adinamie, apatie, -somnolență, dureri abdominale intense, tremurături musculare. | -sol.clorurosodice hipertone. |
| 5. Coma hipoglicemică | -a se vedea pag. 627 | | |

= unde de fuziune T-U, care se observă şi în intoxicaţia cu digitală asociată cu chinidină). Se remarcă, de asemenea, absenţa foetorului hepatic. Diagnosticul este precizat de dozarea potasiului seric (care apare scăzut, sub 3,8 mEq/l).

Tratamentul comei hipopotasemice : 3-5 g KCl administrată zilnic, pînă la remisiune clinică şi biologică.

SINDROMUL DE HIPOSODIEMIE

Poate apare după o dietă hiposodată excesiv prelungită, în cursul cirozei hepatice, dar uneori, şi după administrarea de diuretice, mai rar după paracenteze sau episoade de pierderi lichidiene(vărsături, diaree). Semne clinice: adinamie, apatie, somnolenţă, dureri abdominale intense, dilataţie gastro-intestinală mergînd pînă la subocluzie, tremurături musculare. Sodiul seric este scăzut. Tratamentul constă în administrarea de soluţii cloruro-sodice hipertone, pînă la normalizarea sodiului seric ( 5 g/24 h = 5 fiole 10 %). Markoff şi Kreyden recomandă un amestec de 2/3 soluţie cloruro-sodică izotonă şi 1/3 soluţie 1/6 Mol. lactat de sodiu, fiind atenţi să nu se producă edem pulmonar.

COMA HIPOGLICEMICA din hepatita acută este o eventualitate rară. Tratamentul constă în administrarea rapid i.v. a 100 ml glucoză 33 % (a se vedea pag.627).

## H E M O C R O M A T O Z A

Definiţie: sindrom caracterizat prin supraîncărcarea ferică a diferitelor ţesuturi şi organe, însoţită eventual de fibroză. Hemocromatoza poate fi idiopatică (boală ereditară, cu transmitere probabil recesivă) sau secundară unor afecţiuni hepatice, hematologice (anemii hemolitice) sau politransfuziilor.

In cazul hemocromatozei idiopatice, diagnosticul se afirmă pe baza următoarelor semne:

1.-clinic: ciroză + diabet + coloraţie brun-cenuşie cutaneo-mucoasă ("diabet bronzat", ciroză "pigmentară");
2.-biologic: hipersideremie, sideroblastoză medulară
3.-histologic: impregnaţie marţială generalizată, inclusiv hepatică (ciroză + pigment feric -hemosiderină- dispus difuz în hepatocite, celulele Kupfer şi benzile de scleroză).

In cazul hemocromatozelor secundare, tabloul clinic şi biologic este al afecţiunii de bază, la care se adaugă semnele cutaneo-mucoase (coloraţie cenuşie-brună), digestive (dureri abdominale, hepatomegalie dură) şi biochimice (hipersideremie) ale supraîncărcării ferice.

Tratament.

1.-în hemocromatoza idiopatică: se recomandă evitarea alimentelor bogate în fier (legume şi fructe uscate, spanac, pătrunjel, gălbenuş de ou) şi a oricăror băuturi alcoolice; tratamentul de elecţie este sîngerarea, indiferent de vîrstă şi boli asociate: se extrag 700 ml la 10 zile, pînă la reducerea sideremiei în limite normale, după care se vor practica trimestrial, toată viaţa, sîngerări a 500 ml (ar împiedica o nouă acumulare de fier). Controlul eficienţei tratamentului se face prin determinarea sideremiei şi -ideal- al capacităţii latente de saturare a transferinei (sîngerările trebuiesc astfel spaţiate, încît ambii parametri să fie menţinuţi în limite normale). Se recomandă, de asemenea, administrarea chelatorului specific (desferioxamina -Desferal-fl. a 500 mg, 2 fl.i.m./zi timp de 2 săptămîni). Controlul eficienţei se face urmărind sideruria (care trebuie să crească după administrarea de Desferal cu cel puţin 10 mg/24 h). Se efectuează concomitent tratamentul simptomatic al insuficienţei cardiace, al diabetului (insulină, obligatoriu), al insuficienţei endocrine etc;

2.-în hemocromatoza secundară, tratamentul este al afecţiunii de bază + al hemocromatozei, cu excepţia sîngerărilor, care sînt c o n t r a i n d i c a t e. In cazul afecţiunilor hematologice cu hemocromatoză,secundară se încearcă reducerea transfuziilor, administrare de vit.$B_6$ 250 mg zilnic pînă la ameliorarea testelor biologice, tratament cu Desferal (de fapt, în aceste cazuri este în realitate numai o hemosideroză, fără afectare organică decît în cazuri excepţionale).

## C H I S T U L   H I D A T I C   H E P A T I C

Este o formaţiune chistică determinată de dezvoltarea larvei de Taenia echinococcus la nivel hepatic. Diagnosticul pozitiv se suspicionează clinic în faţa unei hepatomegalii asimptomatice, sau moderat sensibile la palpare sau spontan, la un pacient cu stare generală bună, care poate prezenta episodic fenomene alergice cutanate, tulburări dispeptice sau icter progresiv, eventual hipertensiune portală.

Reacţia Casoni este pozitivă (dar o RC negativă nu exclude diagnosticul), Certitudinea este adusă de examenul radiologic (angiografie) care decelează o formaţiune (sau mai multe), net delimitate, care deplasează, dar nu întrerup ramurile arteriale. Scintigrafia hepatică permite constatări similare. Uneori, cînd chistul hidatic este devitalizat şi calcificat, radiografia abdominală "pe gol" decelează"coaja"calcară perichistică. Diagnosticul diferenţial este al hepatomegaliei (pag. 456 ).

Tratamentul este chirurgical. Se recomandă injectarea intraoperatorie de formol 10 % în chist, pentru a ucide scolecşii şi a preîntîmpina eventuala diseminare intraperitoneală în cursul enucleării. In cazul chisturilor inoperabile, unii autori recomandă administrare de timol iodat i.m. în cure de 15 injecţii (o administrare la două zile)(timol 25 g%, 5 ml ,în ulei iodat 1 %), cu pauze între cure de 15-20 zile.

Tratamentul complicaţiilor este al şocului anafilactic (poate surveni în cursul unei puncţii hepatice intempestive în scop diagnostic -a se vedea pag. 14o )şi al abcedării (chirugical + antibioterapie masivă).

## TUMORILE HEPATICE

### 1.-TUMORILE BENIGNE

Clasificare: tumori de origine parenchimatoasă: hepatomul şi colangiomul benign; tumori de origine mezenchimală: cu punct de plecare vascular (angiomul, limfangiomul) sau în ţesutul conjunctiv (fibrom, lipom, mixom); tumori dezvoltate pe seama resturilor embrionare: hamartoame.

Diagnosticul poate fi suspicionat clinic în faţa unei hepatomegalii nedureroase, la un pacient cu stare generală bună şi probe hepatice normale, la care explorarea izotopică sau arteriografia decelează o formaţiune lacunară (cu excepţia angiomului, unde se constată o zonă hipervascularizată).Certitudinea este adusă de laparotomie, care, dacă este posibil, se asociază cu extirparea formaţiunii.

Tratamentul este chirurgical, în tumorile unice şi voluminoase: hepatectomie parţială. In caz de angiom gigant, se recomandă radioterapie în doză de 1.500-2.000 R în 15 zile şi tratamentul. sindromului de CIVD asociat; s-au propus, de asemenea, injecţii sclerozante locale (în curs de experiment).

### 2.-TUMORILE MALIGNE

Clasificare: tumori maligne primitive, de origine epitelială (hepatomul şi colangiomul malign), mezenchimală (cu punct de plecare vascular: hemangioendoteliom, hemangiosarcom; cu punct de plecare muscular: leiomiosarcom, fibrosarcom);

kupferiană (sarcomul celulelor Kupfer); şi tumori maligne secundare (metastazele hepatice, aproximativ cu 2/3 mai frecvente decît tumorile primitive.

1.-Diagnosticul tumorilor maligne primitive: se suspicionează clinic în faţa unui pacient cu hepatomegalie şi sindrom de impregnaţie neoplazică (astenie, adinamie, scădere ponderală progresivă, inapetenţă, transpiraţii nocturne, eventual stare subfebrilă) în antecedentele căruia se relevă uneori abuz de medicamente (în special anticoncepţionale), explorare cu thorotrast, contact îndelungat cu insecticide, clorură de vinil, hidrocarburi ciclice etc.

Biologic, se constată creşterea moderată a VSH, creşterea alfa$_2$-globulinelor, crioglobulinemie, anemie normo- sau macrocitară, anemie leucoeritroblastică sau poliglobulie. Uneori, CIVD latentă. Ascita hemoragică la un cirotic cunoscut este semn de certitudine pentru adenocarcinom hepatic, Decelarea alfa$_1$-fetoproteinei este un indicator preţios de diagnostic.

Alte explorări (scintigrafia, arteriografia, ecotomografia, termografia) facilitează diagnosticul, dar precizarea este adusă de puncţia-biopsie hepatică, eventual dirijată laparoscopic sau efectuată în cursul laparotomiei exploratorii.

Evoluţia se face spre exitus, în 3-6 luni de la diagnostic.

Posibilităţi terapeutice: hepatectomie parţială; dezarterializarea tumorii; tratament citostatic (eventual pe cateter arterial hepatic) cu drogurile "specifice": 5-fluorouracilul, metotrexatul, actinomicina D, adriamicina. Se încearcă, de asemenea, radioterapie locală; hepatectomie totală urmată de transplant hepatic. Rezultatele sînt însă total nesatisfăcătoare: tratamentul citostatic scurtează durata de supravieţuire; radioterapia sub 2.000 R nu este eficientă, iar dozele superioare sînt grevate de riscul necrozei hepatice acute; hepatectomia parţială este ineficientă, iar hepatectomia totală şi transplantul hepatic, care nu se pot aplica decît în centre specializate, dau rezultate îndoielnice (totuşi, unele cazuri supravieţuiesc ani de zile -factor imun ? imunoterapie?)

2.-Diagnosticul tumorilor maligne secundare se face cli-



nic se face prin decelarea unei hepatomegalii neregulate la un pacient cu neoplasm primitiv al tubului digestiv, pulmonului, tiroidei etc.(uneori însă, neoplasmul primitiv rămîne necunoscut). Creşterea LDH în aceste condiţii ar pleda pentru metastaze hepatice. Diagnosticul diferenţial se face cu neoplasmul hepatic primitiv, boala polichistică a ficatului, goma luetică, ciroza hepatică cu macronoduli, hidatidoza hepatică.

Forme clinice particulare: melanosarcomul: tumora primitivă este coroidiană şi poate precede cu un interval variabil (pînă la 10 ani) apariţia metastazelor hepatice. Cînd survine hepatomegalia (care atinge adeseori dimensiuni considerabile), starea generală se alterează rapid şi exitusul survine în 3-4 luni. Uneori, tumora coroidiană a fost îndepărtată, cu enucleare oculară (asociere sugestivă: "ficat mare - ochi de sticlă").Radioterapia locală nu măreşte durata de supravieţuire, dar uneori ameliorează starea generală. Carcinoidul intestinului subţire sau bronşiilor determină frecvent metastaze hepatice. Tabloul clinic este sugestiv. Hepatectomia parţială şi radioterapia locală pot ameliora calitatea, nu şi durata vieţii.

## P A T O L O G I A   C Ă I L O R   B I L I A R E

### L I T I A Z A   B I L I A R Ă

Definiţie: proces patologic complex, manifestat prin formare de calculi (de colesterol, calciu, pigmentari sau micşti) la nivelul căilor biliare intra- şi/sau extrahepatice.

I.-Diagnosticul pozitiv.

1.-Litiaza biliară intrahepatică: afecţiune rară, poate fi primitivă (idiopatică) sau secundară unor malformaţii anatomice şi se asociază în majoritatea cazurilor cu litiaza extrahepatică. Poate rămîne clinic asimptomatică sau se exprimă clinic prin triada : colică biliară + febră ± alterarea stării generale, care sugerează diagnosticul. Semn negativ important: absenţa tabloului clinic şi biologic de icter obstructiv, absenţa hepatomegaliei. Confirmarea se face prin colangiografie cu morfină (blochează sfincterul Oddi) şi tomografie, eventual scintigramă cu roz Bengal marcat.

2.-Litiaza biliară extrahepatică : diagnosticul este

augerat clinic de prezenţa colicii biliare(durere bruscă sau precedată de "aură dispeptică", localizată în hipocondrul drept, cu iradieri întinse: dorsal, epigastric, toracic anterior şi, caracteristic, în umărul drept, apărută "pe cer senin" sau pe un fond dispeptic biliar cronic). In afara crizelor hiperalgice, tubajul duodenal poate releva diagnosticul în următoarele două situaţii: a.-absenţa bilei B (=veziculă exclusă prin obstacol mecanic sau funcţional) în condiţiile prezenţei bilei A şi C; b.-decelarea cristalelor de colesterol şi bilirubinat de calciu, dacă bila B este prezentă. Confirmarea diagnosticului este adusă de examenul radiologic: 1.-calculii radio-opaci (bilirubinat de calciu sau micşti)pot fi decelaţi la radiografia simplă a hipocondrului drept; 2.-la colecistografia i.v. sau per os există două eventualităţi: a.-vezicula nu se opacifiază ("veziculă exclusă") datorită obturării litiazice sau desfiinţării sale funcţionale(veziculă mică, sclero-atrofică); b.-colecistul se opacifiază, iar substanţa de contrast evidenţiază calculii radio-transparenţi sub forma unor lacune multiple, cu contur geometric.

II.-Diagnosticul de localizare în litiaza biliară extrahepatică este radiologic, dar poate fi suspicionat clinic în următoarele situaţii: 1.-litiaza coledociană: colică biliară + sd.clinic şi biologic de colestază (p.455) +febră ± ± hepatomegalie ( prezenţa fenomenelor de icter obstructiv şi hepatomegalia permit diagnosticul diferenţial cu litiaza biliară intrahepatică) ; 2.-litiaza cisticului: colica biliară este prelungită sau subintrantă + hidrops vezicular, eventual remis între crize ("veziculă în acordeon"); 3.-litiaza veziculară: colică biliară apărută pe fond dispeptic cronic.

III.-Diagnosticul complicaţiilor: a.-mecanice: 1.-hisdropsul vezicular: se produce prin inclavarea unui calcul în canalul cistic sau regiunea infundibulară. Colecistul devine palpabil şi dureros. Fenomenele pot ceda spontan, cu migrarea calculului; 2.-ileusul biliar: ocluzie intestinală prin calcul migrat în intestin. Zone preferenţiale de oprire: duodenul şi ileonul terminal; 3.-fistulele bilio-digestive: diagnostic radiologic; b.-infecţioase: 1.-colecistita acută: colică biliară + febră ± apărare musculară.Se poate asocia cu

pancreatită (amilazemie, amilazurie crescute); 2.-angiocolita: febră bilio-septică + icter + durere continuă + sd.dispeptic sever; 3.-piocolecistul şi gangrena veziculară: stare generală alterată + febră de tip septic + contractură abdominală, facies peritoneal (peritonită biliară); 4.-septicemia(însoţeşte piocolecistul şi gangrena veziculară sau fistulele bilio-digestive); c.-degenerative: 1.-hepatita acută "de colică": hepatomegalie moderată, dureroasă, teste de citoliză pozitive (pag.455); 2.-hepatita cronică "reactivă", uneori de tip colestatic; 3.-ciroza biliară secundară (pag.466); 4.-degenerarea malignă a veziculei calculoase(în special la bătrîni).

IV.-Diagnosticul etio-patogenic: identificarea factorilor etiologici şi a condiţiilor favorizante permite (uneori)profilaxia litiazei biliare: a.-condiţii generale ale litogenezei: 1.-terenul genetic, obiceiurile alimentare(consum crescut de zaharoză, alimentaţie săracă în celuloză), sedentarismul; 2.-boli de metabolism: diabet, obezitate; sindroame discrine; 3.-anemii hemolitice; b.-condiţii locale: 1.-anomalii ale căilor biliare; staza şi suprainfecţia biliară; infestarea digestivă parazitară.

V.-Diagnosticul diferenţial este în esenţă al colicii biliare şi se face cu alte procese patologice care determină fenomene algice intense: a.-cu localizare abdominală: 1.-afecţiuni chirurgicale: ulcerul perforat(antecedente, semiluna aerică suprahepatică); pancreatita acută (durere "în bară", amilazemie şi amilazurie crescute; uneori coexistă cu litiaza biliară); ocluzia intestinală (abdomen "de lemn", nivele hidroaerice multiple, vizibile radiologic); infarctul mezenteric ("marea dramă abdominală": dureri acerbe, cu intensitate maximă periombilical, apărare musculară, uneori hemoperitoneu); 2.-afecţiuni medicale: crizele gastrice tabetice (antecedente, serologie pozitivă); colita muco-membranoasă, cu spasm tranzitoriu pe colonul transvers (poate simula abdomenul acut); colica nefretică dreaptă (hematurie), porfiria acută (coproporfirine urinare crescute) etc.; b.-cu localizare toracică: infarctul miocardic şi angorul intricat (antecedente, ECG, proba la nitriţi), pericardita(ex.radiologic, ECG), pleurezia supradiafragmatică dreaptă, infarctul pulmonar drept, nevralgii intercostale. Diagnosticul diferenţial al sd. dispeptic biliar

include suferinţele gastrice (ulcer, neoplasm etc.)şi colopatiile; cînd fenomenele evoluează cu hepatomegalie, se impune diagnosticul diferenţial al acesteia (pag.456).

Tratamentul litiazei biliare.

1.-Regimul igieno-dietetic se aplică în scopul prevenirii litogenezei în cazul bolnavilor cu risc crescut (tulburări de metabolism, sd.discrine, antecedente heredo-colaterale semnificative) sau al fenomenelor algo-dispeptice, dacă litiaza s-a constituit. Sînt interzise: conservele (exceptînd conservele de legume), alcoolul aperitiv, grăsimile prăjite, sosul cu făină. Se evită: alimentele bogate în colesterol (grăsimile animale,ficatul, stridiile, tocăturile); se poate consuma unt proaspăt şi ulei vegetal crud; eventualii alergeni digestivi (ciocolata, ouăle, uneori peştele); alimentele care pot declanşa spasme la nivelul căilor biliare(vinurile acide, băuturile reci, îngheţata). Se recomandă: mese mici, repetate; dietă hipocalorică în cazul bolnavilor obezi,eventual 1-2 zile pe săptămînă regim vegetarian. In perioadele de acalmie se poate efectua cură de ape minerale bicarbonatate sodice (efect sedativ şi de reglare a tonusului simpatico-parasimpatic), apele sulfatate sodice sau magneziene(acţiune coleretică şi colagogă): Slănic-Moldova, Olăneşti, Călimăneşti.

2.-Tratamentul medicamentos: 1.-preventiv(= al dischineziilor biliare: pag.492); 2.-curativ(tratamentul "litolitic"): este posibil numai în cazul litiazei colesterolice: se administrează acidul chenodezoxicolic (Chénodex), gelule a 250 mg, care diminuă producerea de colesterol la nivelul hepatocitului şi creşte solubilitatea colesterinei în bilă. Se administrează 15 mg/Kgc/zi, zilnic, timp de aproximativ 2 ani (disoluţia calculilor s-ar produce într-un interval variabil -6 luni pînă la 2 ani- dar tratamentul trebuie continuat, eventual reducînd doza, timp indefinit, pentru prevenirea recidivelor). Efecte secundare posibile: s-au raportat tulburări de tranzit, creşterea tranzitorie a transaminazelor, declanşarea fenomenelor algice prin migrarea calculilor. Recent, s-a propus în acelaşi scop acidul ursocolic ( în curs de experiment clinic). Tratamentul litolitic este sortit eşecului cînd calculii nu sînt colesterolici, cînd vezicula nu se opacifiază radiologic sau dacă există o complicaţie (suprainfecţie). Ad-

ministrarea acidului chenodezoxicolic este contraindicată în sarcină; 3.-tratamentul simptomatic se adresează fenomenelor algo-dispeptice şi cuprinde: măsuri de ordin general(repaus la pat, regim hidro-zaharat 24-48 h., căldură umedă local), medicaţie antialgică-antispastică şi antiemetică; reechilibrare hidro-electrolitică şi acido-bazică(parenterală). In raport cu intensitatea acuzelor, se administrează: Algocalmin, inj. i.m., eventual asociat cu Papaverină, fiole a 40 mg. ; Romergan f. a 50 mg., inj.i.m. (în declanşarea durerii veziculare se presupune şi intervenţia unui proces alergic local); Lizadon, tb. sau supozitoare (conţine sulfat de atropină+papaverină + fenobarbital); Scobutil compus (scopolamină + noraminofenazonă) supozitoare sau fiole (inj.i.m.); perfuzie cu Papaverină 40 mg.şi Novocaină 1 % 20 ml. în soluţie glucozată 5% sau 10 %. Dacă fenomenele algice nu cedează, în mod cu totul excepţional se poate recurge la opiacee (şcoala germană) care prezintă două mari dezavantaje: blochează sfincterul Oddi, antrenînd reflux biliar (pericol: pancreatita acută) şi pot masca un abdomen chirurgical prin atenuarea simptomatologiei. Pentru combaterea vărsăturilor se poate administra: Emetiral (derivat fenotiazinic) dg.sau supozitoare(pericol: colestază intrahepatică); Torecan dg.sau fiole (tietilperazină), care se poate administra s.c., i.m. sau i.v.,lent (efect secundar: fenomene de tip extrapiramidal). Nu se recurge la Plegomazine (poate masca un abdomen chirurgical; determină colestază intrahepatică); 4.-tratamentul complicaţiilor mecanice este exclusiv chirurgical în cazul fistulelor bilio-digestive şi al ileusului biliar. In hidropsul vezicular, intervenţia chirurgicală se impune în cazul fenomenelor algice intense(+febră ± apărare musculară, chiar discretă) sau al creşterii progresive în volum a veziculei biliare după ameliorarea durerii. Tratamentul complicaţiilor infecţioase : pag.496 .Tratamentul complicaţiilor degenerative este, în funcţie de natura lor, medical (hepatoprotector) şi chirurgical (pag. 500 ).

3.-Tratamentul chirurgical. Intervenţia chirurgicală se recomandă în : colecistita acută litiazică evoluînd spre piocolecist ( febră+ durere intensă, rezistentă la antialgicele uzuale, veziculă palpabilă ± apărare musculară, leucocitoză

cu deviere la stînga; se intervine de urgenţă, sub protecţie de antibiotice, întrucît temporizarea implică riscul peritonitei, perivisceritei sau abcesului subfrenic, cu risc vital); litiaza coledocului; litiazele orificiale(calculii inclavaţi) care predispun la sd.de colestază cu suprainfecţie secundară; litiaza intricată cu manifestări coronariene; litiaza veziculară cu calculi mici, multipli, în special la tineri şi adulţi (pericol de mobilizare şi inclavare). Intervenţia chirurgicală se poate temporiza în litiaza bine tolerată, descoperită fortuit, dacă bolnavul este în vîrstă; de asemenea, în caz de calcul vezicular mare, unic, în absenţa complicaţiilor; în colecistita acută litiazică formă uşoară sau medie care răspunde prompt la tratament medical; în prezenţa unor tare cardiace sau renale.

Patologia postoperatorie recunoaşte trei cauze: 1.-erori de indicaţie chirurgicală (suferinţa biliară secundară unor alte manifestări, cu absenţa litiazei: acuzele veziculare persistă, evident, datorită persistenţei contextului patologic general);2.-complicaţii determinate de actul operator: daraparea ligaturii de bont cu hemoragie fulgerătoare; supuraţii subfrenice; pileflebita; hepatita colangiolitică; stenoza coledocului; periviscerita; 3.-erori de tehnică: patologia bontului cistic lung, litiaza restantă, nesesizarea unei fistule bilio-digestive. Termenul de "sindrom post-colecistectomie" cuprinde sfera patologiei postoperatorii, cu excepţia hemoragiilor şi complicaţiilor postinfecţioase (literatura anglo-saxonă). Caracteristice pentru sd.post-colecistectomie sînt însă simptomele secundare erorilor de tehnică. In cazul litiazei restante, fistulelor şi stricturilor se reintervine; în cazul fenomenelor funcţionale, de tip algo-dispeptic, s-a recomandat administrarea de antihistaminice, în ipoteza patogeniei alergice (Feniramin, tb a 0,50 g: se administrează 1/2 - 3 tb zilnic, timp de zece zile) sau Romergan, f 1/2 - 1 inj.i.m. în criză), evitarea alergenilor alimentari şi tratamentul dischineziei căilor biliare (pag.493).

Supravegherea în ambulator constă în profilaxia litiazei la bolnavii predispuşi(regim, crenoterapie, eventual acid chenodezoxicolic); tratamentul dischineziilor biliare; corectarea tulburărilor endocrine şi ameliorarea metabolismului

glico-lipidic; control clinic periodic al bolnavilor cu litiază biliară decelată fortuit şi la care vîrsta permite temporizarea intervenţiei chirurgicale; tratamentul sindromului postcolecistectomie.

## SINDROMUL DISPEPTIC BILIAR

Este un termen nosologic "de aşteptare", care cuprinde totalitatea manifestărilor de ordin local şi general care premerg sau sînt expresia unei leziuni funcţionale sau organice a căilor biliare.

Sindromul dispeptic biliar se caracterizează clinic prin dureri în hipocondrul drept, de intensitate şi durată variabilă, senzaţie de gust amar în gură, greţuri şi vărsături bilioase, tulburări de tranzit (constipaţie sau alternanţă de constipaţie-diaree), sd.migrenoid, astenie, anorexie. Se va efectua tubajul duodenal şi explorarea radiologică în vederea decelării substratului funcţional sau morfologic al sd.dispeptic biliar. Tratamentul este simptomatic (sedativ şi antialgic), eventual Fiobilin tb. I-II x 3/zi, postprandial, 15 zile lunar.

## PATOLOGIA FUNCTIONALA A CĂILOR BILIARE.

Definiţie: perturbările motorii ale căilor biliare, care survin în absenţa leziunilor organice locale şi care se manifestă clinic prin sd. algo-dispeptic, sînt cunoscute sub termenul generic de "dischinezii biliare". In realitate, există: dischinezii propriu-zise (tulburări de evacuare biliară), distonii (perturbarea tonusului căilor biliare)şi dissinergii (deficit de coordonare între diferite segmente ale căilor biliare).

I.Diagnosticul pozitiv: 1.-dischineziile veziculare: a.-hipertonia (hiperkinezia)veziculară, vezicula iritabilă: clinic, se constată dureri locale, uneori cu caracter de colică şi diaree după ingestia de alimente colecistochinetice; tubajul duodenal relevă eliminare discontinuă, dureroasă şi hiperconcentrată a bilei B; examenul radiologic confirmă evacuarea rapidă a veziculei după prînzul Boyden; b.-hipotonia şi atonia veziculară: dureri în hipocondrul drept, care nu au însă carac-

ter de colică , greţuri, vărsături bilioase, alternanţă de constipaţie-diaree. Se asociază frecvent manifestări de ordin general (astenie, migrenă "biliară"). Tubajul duodenal relevă apariţia tardivă a bilei B, care se scurge > 30 min, în cantitate > 40 ml., hiperconcentrată. Colecistografia decelează o veziculă alungită, cu depunere stratificată a conţinutului, cu evacuare prelungită (peste 16 h), care contractă slab sau deloc după Boyden;

2.-dischineziile sifonului vezicular: manifestări clinice de tip hipoton-hiperton + prelungirea timpului de scurgere a bilei A, dar eliminare discontinuă a bilei B. La examenul radiologic, veziculă mică sau de volum normal, sau mare dar globuloasă, cu evacuare întîrziată în toate cazurile. Radiomanometria ar preciza diagnosticul;

3.-dischineziile oddiene: a.-hipertonia (spasmul sfincterului Oddi): clinic, se constată durere ± icter, eventual angiocolită, survenind în pusee. La tubajul duodenal: timpul Oddi închis > 10 min.,durata de scurgere a bilei A prelungită. La colecistografie: dilatarea căilor biliare principale; b.-hipotonia sfincterului Oddi: este latentă clinic.Alteori, se constată diaree bilioasă quasi-permanentă.Tubajul duodenal nu poate evidenţia cele trei categorii de bilă, datorită incontinenţei sfincterului Oddi. Patognomonic: în timpul radioscopiei gastro-duodenale, bariul refluează din duoden în calea biliară principală;

4.-dischineziile canalelor hepatic şi coledoc : sînt rare, oligosimptomatice, nestudiate.

II.-Diagnosticul diferenţial: examenul radiologic şi radiomanometria exclud sindroamele dischinetice secundare unor leziuni organice (litiază, inflamaţii, tumori, malformaţii congenitale). Examenul clinic, tubajul duodenal şi explorarea radiologică permit diagnosticul de formă şi localizare a perturbărilor motorii. Se efectuează, de asemenea, diagnosticul diferenţial al sd.dureros (pag. 488 ), eventual al icterului (pag. 454 ) şi al sd.diareic (pag. 425).

Tratamentul dischineziilor biliare.

1.-în formele hipertone: a.-corectarea terenului discrin, dismetabolic, distoniilor neuro-vegetative; b.-alimentaţia: similară litiazei biliare; crenoterapia: se recomandă

apele minerale Sîngeorz, Vîlcele, Căciulata, Felix, 1 Mai; c.-tratament medicamentos: se administrează sedative (Diazepam, tb. a 2 sau 10 mg, în doză zilnică de 2-15 mg., fracționat, în funcție de toleranță, în 2-4 doze; Napoton, dg.a 5 mg nr.II/zi, Rudotel cp. a 10 mg, II-III/zi, Pasinal, Nervocalm etc.) și antispastice (Lizadon, Scobutil - ambele sub formă de tablete: I-III/zi la nevoie, Papaverină tb. a 100 mg I-III pe zi; Rowachol -preparat politerpenic- pic.II-V x 3/zi, cu 15 min. înainte de masă, per lingual, pe zahăr; d.-tratament chirurgical: în sifonopatiile și spasmul sfincterului Oddi rezistente la tratamentul medicamentos;

2.-în formele hipotone: a.-corectarea terenului neuro-endocrin dezechilibrat; b.-alimentație: se recomandă grăsimile, pentru acțiunea lor colagogă; mesele vor fi fracționate (4-6/zi), urmate de repaus în clinostatism (1 h); crenoterapie, folosind apele minerale Bodoc, Malnaș; c.-tratamentul medicamentos: eficient și bine tolerat: Fiobilin, cp. a 250 mg. acid dehidrocolic. Se administrează 1-2 cp. de trei ori pe zi, după mesele principale, timp de 15 zile lunar; sau: sulfat de magneziu 1-2 g de două ori pe zi înainte de masă. Alte produse farmaceutice (Sorbitol, Boldocolin, Anghirol, Pentocolin) prezintă eficiență redusă; d.-tubajele duodenale repetate la 3 zile, în total 10 tubaje, la intervale de 3 luni, cu instilare duodenală de sulfat de magneziu 10-20 %; e.-tratamentul chirugical: s-a recomandat în cazurile cu tulburări majore, rezistente la tratament medicamentos. Se practică splanhnicectomie dreaptă.

## PATOLOGIA INFLAMATORIE A CĂILOR BILIARE

### 1.-Angiocolita (colangita)

**Definiție:** inflamația canalelor biliare, primitivă sau secundară unui obstacol intrinsec sau extrinsec în calea fluxului biliar.

**Diagnosticul pozitiv** se sprijină clinic pe triada: febră(intermitentă sau continuă, pînă la 40°C, precedată de frison)+icter(survine la 1-2 zile de la debut)+ colică biliară. Semne asociate: sd.dispeptic, hepatomegalie, veziculă

palpabilă; uneori: insuficienţă renală. Examenul paraclinic confirmă diagnosticul: bila C conţine numeroase leucocite; biliculturi pozitive (germeni patogeni). Concomitent, se decelează hiperleucocitoză cu neutrofilie şi sd.biologic de colestază;

Diagnosticul etio-patogenic se relevă în context clinico-anamnestic: infecţia pe cale descendentă (hematogenă) se produce în cursul septicemiilor (germeni frecvent incriminaţi: cocii piogeni, bacilul Friedländer); infecţia ascendentă se produce pe cale coledociană (atonia sfincterului Oddi), pe cale portală(în infecţiile severe intestinale) sau prin fistule bilio-digestive (germeni responsabili: Escherichia coli, salmonele, B.proteus etc.); infecţia pe cale limfatică se produce în cursul apendicitei, tiflo-colitei, neoplasmului de colon drept. Factorii favorizanţi pot fi locali (litiază, stricturi, dischinezii) sau de ordin general (teren disimun, cirotic, neoplazic).

Diagnosticul,formei clinice. a.-Angiocolite acute: forma catarală se manifestă prin hepatomegalie dureroasă, sd. dispeptic, stare subfebrilă ± subicter; forma supurată se caracterizează prin febră de tip bilioseptic, icter, hepatomegalie ± splenomegalie, cu alterarea rapidă a stării generale. Hemoculturile sînt pozitive. Angiocolita ictero-uremigenă realizează tabloul unei hepato-nefrite toxico-spetice: febră bilio-septică, sd.biologic de colestază, sd.hemoragic, colaps, insuficienţă renală acută (rinichiul de şoc). b.-Angiocolita cronică: poate fi primitivă stenozantă (fibroza colangitică), manifestată prin sd.dispeptic+sd.clinic şi biologic de colestază + hepatomegalie(dg. se precizează intraoperator) sau secundară unor angiocolite acute, cu tablou clinic similar formei cronice primitive.

Diagnosticul diferenţial este al hepatomegaliei (pag.456) şi icterului (pag.499). Evoluţia depinde de forma clinică, teren şi promptitudinea tratamentului. Forma icterouremigenă este letală în majoritatea cazurilor.

Tratamentul angiocolitelor acute.

1.-Măsuri generale: repaos absolut, dietă hidrozaharată, pungă cu gheaţă local. Se prelevează 3 hemoculturi

în primele trei ore care urmează diagnosticului clinic: 2.-se începe imediat tratamentul cu antibiotice, fără a aştepta rezultatul hemoculturilor: Ampicilină per os, 4 g/zi, sau/şi Gentamicină i.v. 80 mg x 3-4/zi, sau Solvocilin (Reverin) în doză de 0,250 g - 1,5 g i.v./zi. In cazul tulpinelor rezistente de Coli şi Pseudomonas: Carbenicilină 10 g x 3-4/zi i.v. Este de preferat administrarea antibioticelor per os, dar în cazul intoleranţei digestive (greţuri, vărsături, diaree) se utilizează calea parenterală. Durata medie a antibioterapiei este de 7-12 zile. Dacă în primele trei zile nu se obţine efect notabil (dispariţia febrei, ameliorarea sd. algo-dispeptic şi diminuarea colestazei) se înlocuieşte antibioticul cf. antibiogramei; 3.-se practică aspiraţia gastrică în primele 24 h, care combate staza gastrică, vărsăturile şi diminuă astfel secreţia pancreatică; 4.-se combat fenomenele algo-dispeptice; 5.-se efectuează reechilibrare hidro-electrolitică şi acido-bazică. După rezolvarea episodului acut, se practică investigaţiile radiologice şi tratamentul chirurgical.

2.-Particularităţi: în angiocolita catarală se recomandă drenaj biliar (tubaj duodenal repetat la 2 zile în faza acută, continuat timp de 5 săptămîni după vindecare şi Fiobilin tb. II x 3/zi postprandial sau Rowachol, pic. III x 3/zi per lingual, cu 15 min. înainte de masă). In forma icterouremigenă se asociază diureză osmotică (Manitol 5%, 100 g/4-6 h o dată în 24 h). Apariţia unui sd. hipertermic + tendinţă la colaps impune administrare de Hemisuccinat Hidrocortizon, analeptice cardio-vasculare (a se vedea tratamentul şocului), epuraţie extrarenală şi in extremis, tratament chirurgical de dezobstrucţie. Dacă angiocolita apare la un litiazic cunoscut, se procedează astfel: după cele trei hemoculturi, se instituie antibioterapie parenterală; dacă sd. septicemic se remite, în următoarele 2-4 zile de la debut se intervine chirurgical; dacă nu sînt semne de ameliorare, dar tratamentul este cf. antibiogramei, se intervine de urgenţă; dacă tratamentul nu a fost cf. antibiogramei dar starea cl. nu s-a agravat, se înlocuieşte antibioticul şi se intervine chirurgical după 4 zile. Asocierea colapsului cardio-vascular rezistent la tratament, dar fără semne de ins. renală acută, impune intervenţia chirurgicală de urgenţă. In caz de ins. ren. acută, dacă sd. septicemic răspunde la tratamentul cu antibiotice, se administrează trat. simptomatic al ins. ren. ac. şi interv. chirurgicală se va efectua

la 10-20 zile de la debutul angiocolitei; dacă sd. septicemic nu este controlat, se practică epurație extrarenală și se intervine chirurgical în următoarele ore.

Tratamentul angiocolitei cronice: în puseul acut (a se vedea mai sus); între pusee: drenaj biliar (tubaj duodenal, Fiobilin), corectarea dezechilibrelor metabolice și neuro-endocrine, tratamentul dischineziilor biliare, tratamentul chirurgical al litiazei biliare. Cure hidrominerale în funcție de etio-patogenia angiocolitei cronice.

## 2.-Colecistita acută.

Definiție : inflamație acută a veziculei biliare. In general se asociază cu un grad de inflamație al căilor biliare (angiocolecistită acută).

Diagnosticul pozitiv este sugerat clinic (febră + sd.algo-dispeptic ± veziculă palpabilă ± antecedente semnificative, la care se asociază uneori hepatomegalie și sd. biologic de colestază,hiperleucocitoză 10-20 000/mmc).Diagnosticul etio-patogenic este similar angiocolitei acute; dg. formei clinice: 1) forma catarală corespunde descrierii de mai sus; 2) în forma supurată se adaogă semne de iritație peritoneală (apărare musculară, sughiț, meteorism abdominal); 3) în forma gangrenoasă, starea generală se alterează rapid, apare contractură abdominală, șoc; examenul radiologic evidențiază imagine hidroaerică la nivelul colecistului. Diagnosticul complicațiilor: se poate decela: pancreatită acută (amilazemie, amilazurie crescute), abces subfrenic, fistulă bilio-digestivă (ex.radiologic, laparotomie).

Diagnosticul diferențial se face cu angiocolita (simptomatologie, anamneză) și cu sd.dureros abdominal.

Tratamentul este similar angiocolitei.Evoluția este favorabilă, cu excepția colecistitei gangrenoase.

## 3.-Colecistita cronică nelitiazică.

Definiție: inflamație cronică a veziculei biliare, interesînd peretele în totalitate și uneori, seroasa.

Diagnostic pozitiv: clinic, se constată sd.dispeptic biliar pe fondul căruia survin exacerbări inflamatorii.

Tubajul duodenal extrage o bilă B fie tulbure, filantă, de culoare verde (infecția modifică pH-ul biliar, transformînd bilirubina în biliverdină), fie în cantitate foarte mică, eliminarea fiind însoțită de dureri. Examenul radiologic poate decela calcificări parietale, vezicula slab opacifiată sau "exclusă"(sclero-atrofică, desființată funcțional). Diagnosticul diferențial între puseele de acutizare se face cu dischineziile biliare, litiaza, ulcerul gastro-duodenal, nefropatiile unilaterale, spondiloza. In cursul exacerbărilor inflamatorii, dg. diferențial este al sd. dureros abdominal.

Tratamentul cuprinde măsuri de ordin general(dietă - a se vedea litiaza biliară ; drenajul biliar medicamentos, cura hidrominerală -similară litiazei-). In puseu, tratamentul este al colecistitei acute. Intervenția chirurgicală se recomandă numai dacă fenomenele clinice sînt intense și rezistente la tratament medicamentos, iar colecistografia evidențiază anomalii congenitale sau cîștigate colecistice. Angiocolita acută și pancreatita în antecedente fac necesară, de asemenea, colecistectomia.

## PATOLOGIA BILIARĂ DEGENERATIVĂ: COLECISTOZE.

Definiție: grup de afecțiuni veziculare de natură degenerativă, metabolică, hiperplazică, prezentînd evoluție cronică.

Diagnostic:

1.-Colesteroloza("vezicula fragă") reprezintă infiltrația cu colesterol a peretelui veziculei biliare, determinînd fenomene clinice de tip dischinetic biliar. La tubajul duodenal se constată evacuare rapidă a bilei B, care conține numeroși cristali de colesterol. Diagnosticul este confirmat radiologic de triada Lutras: hiperconcentrare, hipertonie, hiperevacuare. Vezicula are contur "în solzi de pește".

2.-Vezicula calcară("de porțelan"): sd.dispeptic+bila B bogată în săruri de calciu + veziculă radioopacă(inel calcar), triadă care precizează diagnosticul.

In grupul colecistozelor se descriu, de asemenea, diverticuloze intramurale și adenomiofibromatoza (diagnostic radiologic).

Tratamentul este medical în colesteroloză (similar dischineziei biliare + acid chenodezoxicolic) şi chirurgical în celelalte forme de colecistoză.

## PARAZITOZE BILIARE

S-au descris distomatoze (Fasciola hepatica), ascaridioze, lambliază( aceasta fiind cea mai frecventă infestare). Diagnosticul este suspicionat în prezenţa unui sd.dispeptic de intensitate variabilă, asociat cu scădere ponderală, insomnie, agitaţie, hipoaciditate gastrică, şi se precizează prin indentificarea protozoarului flagelat Lamblia(Giardia)intestinalis în bila B, eventual prezenţa chiştilor de lamblia în materiile fecale. Tratamentul lambliazei se face cu Metronidazol, cp. a 250 mg, 2 cp./zi timp de 10 zile (pentru adult), pauză 10 zile, după care se repetă tubajul duodenal şi examenul coproparazitologic şi la nevoie, se aplică o nouă cură de 10 zile. Alte medicaţii eficiente: Furazolidon, antimalarice de sinteză (risc hepato- şi nefrotoxic crescut; dezlipire de retină în cazul utilizării antimalaricelor timp îndelungat).

## TUMORILE CAILOR BILIARE

I.-Tumori benigne: papilomul solitar sau multiplu, uneori asociat cu litiază veziculară; adenomul, adenomiomul, polipii inflamatori. Sînt rare, se decelează fortuit în majoritatea cazurilor; alteori, determină sd.obstructiv ± suprainfecţie.
II.-Tumori maligne: 1.-primitive: cancerul veziculei biliare (carcinomul) este o tumoră frecventă, reprezentînd 3 % din totalul neoplaziilor maligne, survine în special la femei, pe teren litiazic. Diagnosticul este sugerat clinic de apariţia sindromului consumptiv + sd.de colestază cu accentuare progresivă şi este precizat intraoperator. Exitus în decurs de 1 an. Carcinomul căilor biliare principale predomină la bărbat şi apare în general pe leziuni preexistente (stricturi, stenoze). Diagnosticul şi evoluţia este similară carcinomului veziculei biliare. Cancerul ampulei Vater asociază anemie hipocromă feriprivă (prin sîngerări cronice locale), la simptomatologia de mai sus. Odată cu evoluţia anemiei, sd.de colestază se poa-

te atenua. Apariţia de sînge la tubajul duodenal şi defectul de umplere a cadrului duodenal la rx. gastro-duodenală (lacună, imagine în E) sugerează diagnosticul. Duodeno-pancreatectomia ar permite uneori prelungirea duratei de supravieţuire peste un an. Alte tumori maligne primitive (sarcom etc.) sînt excepţionale.

Tratamentul de elecţie în tumorile maligne primitive este chirurgical. Chimioterapia cu citostatice considerate "specifice" sferei digestive (5-FU, MTX, Bleomicină) este ineficientă.

2.-Tumorile maligne secundare(cu localizare în vezicula biliară) provin de la nivelul unui neoplasm bronhopulmonar, esofagian, renal sau din melanoame.

# B O L I L E   P A N C R E A S U L U I

## P A T O L O G I A   P A N C R E A S U L U I   E X O C R I N

### 1.-A F E C Ţ I U N I   I N F L A M A T O R I I

Simpozionul internaţional de la Marsilia(1963)a stabilit următoarea clasificare a afecţiunilor inflamatorii pancreatice : 1.-pancreatita acută: leziune edematoasă sau necrotico-hemoragică, care nu lasă sechele (cu excepţia, eventual, a pseudochistului pancreatic); 2.-pancreatita acută recurentă sau recidivantă (variantă evolutivă a precedentei); 3.-pancreatita cronică: scleroză şi atrofie a parenchimului, care poate coexista cu precedentele în cursul evoluţiei; 4.-pancreatita cronică recurentă sau recidivantă: spre deosebire de precedenta, evoluează în pusee.

#### 1.-PANCREATITA ACUTA

Cadru nosologic: pe baza constatărilor anatomice şi a studiului comparat al rezultatelor terapeutice, există actualmente tendinţa să se facă distincţia dintre pancreatita acută hemoragică şi pancreatita edematoasă, care a fost mult timp considerată ca forma de debut a celei dintîi.

Originea imediată a bolii se află în activarea pre-

matură a enzimelor proteolitice şi difuziunea lor în parenchimul pancreatic. Etiologic, se disting două mari grupe: pancreatita acută primitivă şi pancreatita acută de însoţire(viroze, litiază veziculară, ulcer perforat, hiperparatiroidie). Factorii declanşatori: în peste 50 % din cazuri, litiaza veziculară; urmează, în ordine: consumul de alcool, alimentaţie bogată în grăsimi, factori alergici, vasculari, iatrogeni (ATENŢIE ! orice sindrom abdominal dureros în cursul corticoterapiei impune dozarea amilazemiei, amilazuriei).

Anatomie patologică: a.-pancreatita edematoasă comportă: pancreas mărit de volum, infiltrat edematos în totalitate, ascită în cantitate variabilă. Semn negativ important: nu sînt leziuni necrotico-hemoragice; b.-pancreatita necrotică se caracterizează prin : 1.-la nivelul pancreasului: focare de necroză unice sau multiple, vizibile pe suprafaţa glandei, sau situate profund; tumefiere, prin edem şi hemoragii subseroase; suprainfecţie frecventă; 2.-leziuni abdominale: ascită hemoragică, citosteatonecroză peritoneală, tromboză arterială şi venoasă intraglandulară, ulceraţii digestive; 3.-regional: trenee de necroză disecînd mezourile şi infiltrînd regiunea perirenală şi fosa lombară. Consecinţele necrozei sînt: 1.-local: autodigestia glandei şi continuarea cativităţii enzimelor; 2.-general: stare de şoc, tulburări encefalice, renale, hepatice, cardiace, pulmonare, pleurale, sindrom de coagulare intravasculară diseminată.

Diagnostic.

1.-Diagnostic pozitiv: a.-clinic: marea criză hiperalgică la un bărbat de 50 de ani, cu semne generale grave, dar cu semne fizice absente sau reduse. Semne funcţionale: durere atroce, sincopală, cu sediul epigastric şi iradiind în spate şi umărul stîng; vărsături abundente, uneori hemoragice, tulburări de tranzit. Semne generale: paloare, anxietate, transpiraţii, puls mic şi rapid, tensiunea arterială scăzută (clasic, prăbuşită), normală sau uşor crescută (uneori), temperatură normală. Semnele fizice sînt sărace: abdomen mobil cu respiraţia, meteorizat, cu absenţa contracturii; uneori se constată uşoară apărare epigastrică; matitatea prehepatică păstrată; tuşeul rectal normal. Semnele patognomonice se întîlnesc

rareori: tumefiere epigastrică transversală, pete cianotice la nivelul peretelui abdominal, predominant periombilical, punct dureros în unghiul costo-vertebral sting şi sub rebordul costal sting (Mallet-Guy).

In anamneză putem întîlni, pe un fond de obezitate, antecedente biliare şi adesea, crize dureroase fugace, de intensitate redusă, cu localizare în etajul superior abdominal.

Diagnosticul este mai dificil cînd tabloul clinic apare mai puţin dramatic. In aceste cazuri, hiperleucocitoza în absenţa unei infecţii; hemoconcentraţie inexplicabilă; tulburări de glicoreglare sînt elementele care permit suspiciunea de diagnostic.

b.-biologic: hiperamilazemie: cînd este foarte crescută, afirmă diagnosticul; cînd este moderat crescută, impune supraveghere în timp; cînd este scăzută, nu exclude diagnosticul, mai ales în pancreatita acută necrozantă; cercetarea enzimelor în eventualele revărsate constituie, de asemenea, un semn foarte util pentru diagnostic; calcemia se modifică în funcţie de gradul de extindere a leziunilor; titrul lipazelor şi inhibitorii elastazei constituie indicatori ai prognosticului.

c.-radiologic: abdominal, examenul "pe gol"evidenţiază ileus reflex, localizat predominant la nivelul colonului transvers şi primele anse subţiri ("anse sentinelle"); uneori se pot observa calcificări pancreatice, calculi biliari sau revărsat peritoneal; nu există nivele hidroaerice şi nici pneumoperitoneu; toracic, se va căuta prezenţa revărsatului pleural, sau, mai rar, a unor opacităţi parenchimatoase.

2.-Diagnosticul diferenţial trebuie să ţină cont de următoarele: a.-aproape toate urgenţele chirurgicale abdominale pot determina creşterea amilazemiei; invers, pancreatita acută hemoragică poate simula: ulcerul perforat, colecistita acută, ocluzia intestinală, infarctul mezenteric.De cele mai multe ori, laparotomia precizează diagnosticul; b.-trebuiesc excluse următoarele sindroame medicale: criză tabetică, colică saturnină, insuficienţă suprarenală acută, dar mai ales infarctul miocardic în forma sa abdominală, care poate determina creşterea amilazemiei (ca orice necroză), după cum pancreatita acută poate determina modificări ECG.

Evoluţie: a.-în formele edematoase are loc, în general, ameliorarea rapidă subiectivă şi obiectivă, dar există pericol de recidivă. Conduita constă în regim şi supraveghere medicală. Se va trata o eventuală etiologie obstructivă canaliculară; b.-în formele necrotice are loc o evoluţie dramatică spre agravare, cu complicaţii neurologice, renale, cardiace, hepatice, hemoragice. Conduita: intervenţie chirurgicală; c.-în formele intermediare, evoluţia se face spre vindecare sau spre necroză pancreatică. În formele necrozante, afecţiunea nu se ameliorează şi nici nu se agravează pentru moment: bolnavul rămîne febril şi prezintă hiperleucocitoză, în ciuda tratamentului cu antibiotice; ECG mai mult sau mai puţin alterată, cu tulburări de tip ischemo-lezional sau chiar infarct subendocardic, exprimate prin durere persistentă. Conduita constă în urmărirea bolnavului, eventual laparotomie.

Prognostic: în pancreatita acută edematoasă: letal în 10 % din cazuri; în pancreatita acută necrotică: letal în 80 % din cazuri; forma supurată este rapid letală.

Tratament.

1.-Punerea în repaus a pancreasului: a.-exocrin: dietă absolută, aspiraţie gastrică pe sondă nazală, anticolinergice (atropină 1/4 mg la 4-6 ore; contraindicată în pareză intestinală; precauţie: în cazul administrării în şoc, retenţie de urină, tulburări de ritm cardiac). Glucagonul ar exercita de asemenea o puternică acţiune de inhibiţie a secreţiei enzimatice. De asemenea, se va neutraliza secreţia gastrică prin Alucol, Gelusil-Lac sau alte antiacide; b.-endocrin: insulină (numai cînd pacientul este diabetic sau are hiperglicemie;)

2.-Analgezice, antispastice, novocaină în perfuzie glucozată 2 g/24 ore; uneori este necesară infiltraţie splanhnică stîngă. Opiaceele sînt contraindicate (blochează sfincterul Oddi);

3.-Antibiotice cu spectru larg: clortetraciclină (are şi acţiune antilipazică);

4.-Corticoterapie în doze mari: Hemisuccinat de hidrocortizon 400-600 mg în perfuzie(în 24 h.);

5.-Aport hidroelectrolitic: constituie reanimarea de bază, însumînd, în 24 ore, 2 000 ml(apa ingerată normal în 24 h) + pierderile digestive (litru pentru litru + 4 g NaCl + 2 g KCl /1 de lichid aspirat)+ pierderile insensibile la febrili, adică 800 ml/24 h, la $37^{0}$ şi 200 ml.suplimentare pentru fiecare grad de temperatură.

Tratamentul şocului. Analogia şocului din pancreatita acută cu şocul din arsuri a făcut să se spună că pancreatita acută realizează o veritabilă arsură chimică internă, iar şocul este în primul rînd hipovolemic. Tratamentul ar trebui condus după masa sanghină şi hematocrit. Practic, trebuie să se obţină o diureză eficientă (peste 30 ml/oră), TA normală şi presiunea venoasă de 100 mm $H_2O$. In primele ore se va corecta hipovolemia prin: perfuzie de plasmă, serumalbumine sau soluţie macromoleculară (macrodex, rheomacrodex), transfuzii de sînge total concomitent. Dar, după 48 h apare pericolul supraîncărcării. După corectarea hipovolemiei se va trata insuficienţa circulatorie prin corticoizi (hemisuccinat hidrocortizon 100 mg la 4 ore). In caz de scădere brutală a TA: Levophed, o fiolă de 8 mg în 500 ml.glucoză 5 % în perfuzie.

Insuficienţa respiratorie eventuală se va corecta prin evacuarea unui revărsat pleural, intubaţie, traheotomie (cînd respiraţia este grav afectată datorită unor leziuni edematoase ale parenchimului pulmonar).

Insuficienţa renală eventuală se va trata cu perfuzii cu manitol, care corectează oligoanuria prin diminuarea perfuziei tisulare(nu însă şi anuriile prin leziune renală organică).La nevoie se recurge la hemodializă (foarte eficientă).

Echilibrarea hidroelectrolitică se efectuează în funcţie de ionogramă. Acidoza se va corecta cu THAM sau bicarbonat de sodiu 14‰. Se vor trata, de asemenea, un eventual diabet asociat sau hipocalcemie.

Inhibitorii tripsinei(Trasylol). Eficienţa lor nu a fost dovedită. Se pare că ar fi utili dacă se administrează precoce şi în doze mari. Totuşi, această părere rămîne izolată în literatură.

Alte posibilităţi de tratament nesîngerînd: a fost preconizată radioterapia, refrigeraţia loco-regională,dializa peritoneală.

In rezumat: dacă tratamentul medical inițial nu ameliorează net starea clinică a bolnavului, tendința actuală este de a se interveni chirurgical(pentru exereză pancreatică, pentru o eventuală litiază biliară cauzală, drenaj al regiunii pancreatice). Pancreatita acută edematoasă în general regresează la tratament medical. Se indică totuși intervenție chirurgicală dacă există obstacol canalicular.

## 2.-PANCREATITELE CRONICE

Definiție: afecțiuni cronice ale pancreasului, caracterizate prin leziuni inflamatorii și degenerative, cu evoluție spre fibroză și insuficiență pancreatică secundară.

Cadru nosologic. Etiopatogenic, s-au descris: a.-pancreatite cronice prin obstacol la nivelul canalului pancreatic principal (litiază biliară, ampulom Vaterian, oddite); acesta determină creșterea presiunii sucului pancreatic în canalul Wirsung și consecutiv: 1.-dilatarea căilor excretorii cu efracție; 2.-inhibarea procesului secretor pancreatic cu atrofia parenchimului acinos. Se supraadaugă, în funcție de natura obstacolului, infecția (predominant în litiază) și răspunsul imun al organismului față de tumoră (în ampulomul Vaterian); b.-pancreatite cronice fără obstacol aparent: 1.-alcoolice (mecanism patogenic necunoscut: hipersecreție pancreatică secundară ? toxicitate pancreatică directă, cu citoliză și fibroză secundară ? anomalie enzimatică la nivelul pancreasului, indusă de alcool și determinînd precipitarea intracanaliculară a proteinelor sucului pancreatic ?); 2.-nutriționale(carența protidică); 3.-ereditare(uneori secundare tulburărilor de metabolism -de ex., aminoacidurie- alteori, prin malformații pancreatice); 4.-imunologice (Ac.anti-pancreas); 5.-vasculare (pancreatite"ischemice").Ultimile două categorii sînt însă discutabile.

Anatomie patologică: 1.-macroscopic, se constată hipertrofie pancreatică(în stadiile tardive: atrofie), cu suprafața cenușie, aspect fibros, duritate crescută ("pancreas de piatră"); eventual, formațiuni chistice, calculi canaliculari (carbonat de calciu + substanțe organice); 2.-microscopic,

se constată dilatarea canaliculelor acinoase, care conţin un material proteic amorf, eventual calcificat, cu colabarea consecutivă şi involuţia celulelor secretorii, fibroză inter- şi periacinoasă, cu caracter extensiv, mutilantă. Uneori, infiltrat inflamator. Iniţial, leziunile sînt localizate, ulterior devin diseminate, cu constituire de formaţiuni chistice şi cancerizare eventuală.

Morfogeneza leziunilor pare următoarea: agenţii etiologici favorizează precipitarea unui material proteic normal, existent în sucul pancreatic canalicular, care ulterior se calcifică şi determină dilatarea canaliculelor, alterarea secundară a parenchimului exocrin, ulterior endocrin ("pancreatită cronică calcifiantă" = forma cea mai frecventă a pancreatitelor cronice. Formele necalcifiante sînt de excepţie).

I.-Diagnostic pozitiv.

Clinic, se constată: 1.-durerea, iterativă, cu sediu epigastric sau în hipocondrul stîng, de intensitate şi iradiere variabilă, declanşată de alimentaţie bogată în grăsimi; se asociază greţuri, vărsături, meteorism abdominal, încetinirea tranzitului intestinal; 2.-scădere progresivă în greutate; 3.-icter(în 36 % din cazuri), tranzitoriu (în cursul episoadelor de pancreatită edematoasă), persistent (prin scleroză pancreatică) sau progresiv (ampulom Vaterian); 4.-steatoree; 5.-diabet. Alte semne: hemoragie digestivă superioară prin hipertensiune portală segmentară determinată de compresiunea fibroasă a venei splenice; revărsate peritoneale sau pleurale cu evoluţie trenantă, necroză subcutanată, cancerizare (discutabilă). Obiectiv, se poate percepe masa pancreatică hipertrofiată; durere în pct. costo-vertebral sau sub rebordul costal stg., anterior(Mallet-Guy); hepatomegalie, veziculă palpabilă (în cursul icterului de durată).

Radiologic:- semn patognomonic: calcificări pancreatice. Se asociază: deformarea cadrului duodenal şi imagini de compresiune gastrică segmentară. Biligrafia i.v. şi angiografia permit diagnosticul etiologic.

Biologic, este revelatoare pentru diagnostic tetrada: steatoree (grăsimile în m.f. peste 6 g/24 h) + diabet + creşterea uricemiei + perturbarea debitului lipazic şi bicar-

bonatat mediu după stimulare cu colecistokinină şi pancreozimină.

II.-Diagnosticul de formă clinică: se descriu pancreatite cronice asimptomatice; fruste; latente; dispeptice; anemice; dureroase (forma algică ar corespunde în realitate pancreatitei cronice recurente, caracterizată printr-o succesiune de manifestări acute edematoase sau necrotico-hemoragice. Unii autori fac astfel distincţie faţă de pancreatita cronică primitivă, cu evoluţie uniformă, continuă).

III.-Diagnosticul etiologic( a se vedea mai sus ).

IV.-Diagnosticul complicaţiilor: 1.-sd. de colestază (pag.455); 2.-hemoragia digestivă superioară: expresie a hipertensiunii portale prin compresiune segmentară a venei splenice; 3.-supuraţii (diagnostic suspicionat prin: APP + stare clinică alterată + hemoculturi ± examen radiologic; laparotomie pentru diagnostic şi tratament); 4.-cancerizare.

V.-Diagnosticul diferenţial al pancreatitelor cronice se face : 1.-cu neoplasmul pancreasului (examen clinic esenţial pentru precizare: sd.colestatic progresiv + veziculă palpabilă + crize algice la intervale din ce în ce mai mici şi de intensitate progresivă +sd.consumptiv rapid la un pacient peste 50 de ani = cancer; crize algice neregulate, scădere lentă în greutate + icter tranzitoriu la un pacient sub 40 de ani = pancreatită cronică); 2.- cu afecţiuni extrapancreatice (ulcere, patologie biliară, colită spastică, arterită mezenterică): diagnosticul diferenţial este în primul rînd radiologic.

Tratament.

I.-medical: a.-între crize: 1.-se recomandă regim alimentar hipolipidic (sub 70 g/24 h), hiperprotidic (100-120 g pe zi), cu conţinut glucidic adaptat toleranţei; se interzic total băuturile alcoolice; 2.- tratament etiologic: corectarea litiazei veziculare, a obiceiurilor alimentare (etilism cronic etc.); 3.-tratament cu intenţie patogenică: recent, s-a sugerat că administrarea de citrat de Na 4 g + acid citric 2,6 g + citrat de potasiu 4 g, per os, pe zi, zilnic, timp indefinit (luni-ani de zile) ar favoriza disoluţia calculilor pancreatici; 4.-tratamentul substitutiv se adresează în special sindromului de malabsorbţie: se administrează extracte pancreatice care con-

ţin amilază, tripsină şi lipază (eventual şi hemicelulază): Triferment (Trizim, Cotazym, Festal, Pankreatan etc.) dg. II x 3 /zi după mese, pînă la 16-20 dg/zi, în funcţie de severitatea insuficienţei pancreatice, asociate cu antiacide (în cazul acidităţii gastrice crescute) şi substituirea deficitului în vitamine liposolubile (A,D,E,K) prin administrarea parenterală a acestora; 5.-tratamentul complicaţiilor: 1.-diabetul zaharat secundar pancreatitei cronice necesită obligatoriu insulinoterapie (desfiinţarea fibroasă a insulelor pancreasului endocrin); 2.-hemoragia digestivă superioară (pag.415); 3.-supuraţiile: antibioterapie + intervenţie chirurgicală; 4.-icterul obstructiv de durată (expresie a compresiunii prin formaţiuni pseudochistice sau neoplasm) necesită intervenţie chirurgicală.

Durata tratamentului medical(dietetic, patogenic şi substitutiv) : toată viaţa.

b.-în crize: tratamentul este al pancreatitei acute (pag. 503 ).

II.-tratamentul chirurgical este indicat în formele cu crize dureroase frecvente sau/şi hiperalgice, în cazul prezenţei unei complicaţii mecanice (icter obstructiv, hipertensiune portală) sau supurative. Se practică intervenţie de derivaţie (canal pancreatic - ansă jejunală, realizînd procedeul ansei în Y a lui Roux) sau de exereză (limitată sau extinsă, însoţită sau nu de anastomoză pe ansă jejunală). Rezultate favorabile se obţin în 66 % din cazuri.

Supraveghere în ambulator.

Se efectuează control clinic şi biologic (echilibru hidroelectrolitic şi acido-bazic, glicemie .) la fiecare 6 luni; pacientul va fi spitalizat în cursul puseelor hiperalgice şi complicaţiilor. Se va supraveghea, de asemenea, regimul alimentar şi tratamentul de substituţie, care se continuă toată viaţa, inclusiv postoperator.

## 2.- TUMORILE PANCREATICE

### a.-TUMORILE PANCREASULUI EXOCRIN

1.-Tumori benigne: adenomul (tumoră solidă) şi mono- sau policistadenomul (tumori chistice, cu punct de plecare acinos, din epiteliul canalicular, şi potenţial evolutiv malign). Atît tumorile solide, cît şi chistice, se întîlnesc cu maximă frecvenţă la femeia adultă. Clinic, nu determină insuficienţă pancreatică endo- sau exocrină, simptomatologia este secundară compresiunii organelor învecinate, iar diagnosticul şi tratamentul este chirurgical.

2.-Tumori maligne: în majoritatea cazurilor, cu punct de plecare epitelial. Sînt frecvent întîlnite (locul III în cadrul cancerelor digestive , 0,3 - 4 % din totalul neoplaziilor). Predomină la bărbaţi (în special cu teren diabetic) între 60-70 ani, dar apar la orice vîrstă, inclusiv la copil.

Diagnostic pozitiv.

Clinic, "semnele de apel" sînt: icterul obstructiv, cu accentuare progresivă (caracteristic în cancerul de cap de pancreas), durerea (transfixiantă, precoce, cu sediul în epigastru, ameliorată în anteflexie şi după aspirină = semne patognomonice), tulburări digestive nespecifice (anorexia preferenţială pentru carne şi grăsimi ar fi caracteristică, dar se întîlneşte rareori), sindrom de impregnaţie neoplazică, diabet zaharat secundar, hemoragii digestive superioare. Uneori, primul semn este tumora palpabilă local. Alteori, o pancreatită acută poate releva un cancer subiacent.

Biologic, se poate constata: absenţa bilei B la tubajul duodenal; alungirea timpului de apariţie a BSP în sucul duodenal; insuficienţă pancreatică la stimulare cu secretină. Examenul citologic al sucului duodenal relevă prezenţa celulelor tumorale în 60 % din cazuri; rezultate fals pozitive : în 7% din cazuri. Alte semne biologice sînt: sd. de colestază, VSH crescut, perturbări de glicoreglare etc.

Explorarea radiologică permite diagnosticul numai în cazurile avansate, cînd intervenţia chirurgicală este contraindicată(tumori voluminoase, cu compresiunea organelor

vecine, metastaze loco-regionale şi la distanţă).

Endoscopia gastrică şi duodenală pot decela invadarea parietală; laparoscopia şi laparotomia precizează diagnosticul.

Diagnosticul de localizare se stabileşte intraoperator, dar poate fi suspicionat clinic în faţa următorului tablou : icter + veziculă palpabilă sub un ficat voluminos şi elastic + durere locală = cancer de cap de pancreas; durere acerbă(crize pancreatico-solare) + sd.paraneoplazice = cancer de corp pancreatic; hemoragie digestivă superioară prin hipertensiune portală + sd.paraneoplazice + durere în lomba stîngă, cu iradiere posterioară, eventual suflu sistolic în hipocondrul stg. prin compresiunea arterei splenice = cancer de coadă de pancreas.

Diagnosticul anatomo-patologic. Laparotomia decelează o tumoră galben-cenuşie, fermă sau de consistenţă moale (cistadenocarcinom), localizată în 2/3 din cazuri la nivelul capului pancreasului. Metastazele sînt loco-regionale (prin contiguitate) şi la distanţă (hepatice, ganglionare, pulmonare, osoase, uneori cerebrale şi parietale).

Diagnosticul diferenţial este în principal al icterului obstructiv (pag.453), al hemoragiei digestive superioare (pag.408), al sindromului dureros abdominal.Prezenţa metastazelor în sedii mai puţin obişnuite (pulmon, ganglioni hilari) face necesar diagnosticul diferenţial cu neoplasmul bronho-pulmonar primitiv şi hematosarcoamele .

Tratamentul este exclusiv chirurgical. Tratamentul citostatic şi radioterapic reduc durata de supravieţuire. Cancerul pancreatic este operabil dacă tumora îşi păstrează mobilitatea, dacă pediculul mezenteric superior şi vena portă sînt libere şi dacă nu se constată metastaze, în special hepatice şi ganglionare. Tratamentul chirurgical radical comportă duodeno-pancreatectomie (în carcinomul capului pancreatic), pancreatectomie totală (pentru cancerul situat dincolo de istmul pancreatic), ampulectomie vateriană pentru tumorile puţin extensive, în cazul pacienţilor cu stare generală mediocră. Tratamentul paleativ presupune: derivaţie biliară (coledocoduodenostomie), derivaţie digestivă (gastro-enterostomie),

derivaţie wirsungo-jejunală (diminuă durerea provocată de distensia canalului), alcoolizarea splanhnicului în scop antialgic.

b.-TUMORILE PANCREASULUI ENDOCRIN.

1.-Tumori nesecretante. Se localizează frecvent în porţiunea caudală a pancreasului şi în peste 20 % din cazuri sînt multiple, masive, dispuse "în rozetă" în jurul unei cavităţi centrale. Pot fi benigne sau maligne, dar -cu excepţia situaţiei cînd se decelează metastaze- diferenţierea anatomopatologică este dificilă.

2.-Tumori secretante.

a.-Insulinomul.

Definiţie: tumoră benignă sau malignă (în 10 % din cazuri), dezvoltată pe seama celulelor beta ale insulelor Langerhans şi caracterizată prin secreţia şi eliberarea în circulaţie a unor cantităţi masive de insulină.

Diagnostic pozitiv: se suspicionează clinic, în prezenţa crizelor hipoglicemice survenite independent de alimentaţie (principii nutritive, cantitate, orar) asociate sau nu cu fenomene de angor sau manifestări pseudoulceroase. Precizarea diagnosticului se face prin dozarea insulinemiei à jeun şi arteriografie (permite decelarea insulinomului în aprox. 50 % din cazuri). Alte teste biologice (toleranţa la tolbutamidă sau glucagon) prezintă valoare orientativă.

Diagnostic de localizare: arteriografia selectivă permite aprecierea sediului tumorii (pancreatic, în majoritatea cazurilor; există însă şi insulinoame aberante, extrapancreatice).

Diagnosticul diferenţial este al fenomenelor hipoglicemice (pag.      ), eventual al anginei pectorale.

Tratamentul este chirurgical, după precizarea sediului prin arteriografie. Dacă nu s-a realizat reperarea (tumoră de dimensiuni mici), se poate face pancreatectomie stîngă (adenomul va fi găsit în piesa operatorie aprox. în 1/2 din cazuri), sau se temporizează intervenţia chirurgicală sub tratament cu diazoxid (sulfamidă hiperglicemiantă ) pînă cînd tumora, crescînd în dimensiuni, devine decelabilă radiologic.

b.-Sindromul Zollinger-Ellison: este determinat de

secreţia unui polipeptid prezentînd proprietăţile gastrinei de către o tumoră dezvoltată pe seama celulelor $A^1$(sau delta) ale pancreasului endocrin.

Diagnosticul se precizează clinic: ulcere multiple, grave + diaree abundentă + hipersecreţie cu hiperaciditate gastrică, la un pacient în general între 20-40 ani. Examenul biologic decelează creşterea debitului acid bazal peste 15 mEq/h şi aciditate bazală peste 100 mEq/l. Explorarea radiologică relevă prezenţa ulcerelor digestive multiple şi a tumorii pancreatice (arteriografie). Certitudinea e adusă de dozarea radioimunologică a gastrinei (uneori, atinge valori de o mie de ori mai mari decît normalul). Anatomopatologic, tumora apare trabeculată; nu se poate aprecia caracterul benign sau malign în absenţa metastazelor. Diagn. diferenţial este al ulcerului.

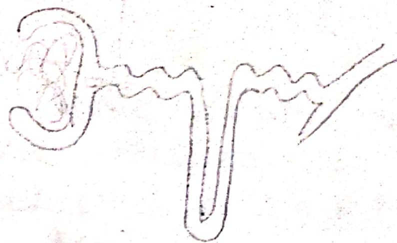
Tratamentul este exclusiv chirurgical, dar nu întotdeauna exereza tumorii determină vindecarea (tumori aberante ? metastaze nedecelabile, dar secretante ? mecanism patogenic incomplet cunoscut ?) In general se realizează gastrectomie totală + exereza tumorii, sau pancreatectomie stîngă (± gastrectomie, dacă nu s-a decelat tumora). Uneori, gastrectomia totală poate antrena regresiunea metastazelor hepatice şi pulmonare.

c.-Sindromul Verner-Morrison asociază o diaree rebelă, apoasă, cu hipokaliemie şi aclorhidrie, determinată de dezvoltarea unei tumori pancreatice cu celule $A^2$(cu glucagon). S-au descris puţine cazuri în literatură. Tratamentul este chirurgical şi de substituţie.

d.-Alte tumori secretante (poliadenomatoza endocrină -"sd. Wermer"-care asociază tumori multiple ale glandelor endocrine cu tumori insulare beta, $alfa_1$ etc.; tumorile pancreatice multisecretante - sînt cazuri de excepţie).

c.-TUMORI PANCREATICE SECUNDARE.

Se întîlnesc în cazul neoplasmului gastric, heptic sau al căilor biliare(propagare prin contiguitate) şi mai rar, în neoplasmul bronho-pulmonar, renal, melanoame. Sînt adeseori o constatare necropsică(asimptomatice sau determinînd manifestări minore de insuficienţă pancreatică).



# BOLILE RINICHIULUI

## GLOMERULOPATIILE PRIMITIVE

### Rapel anatomic

Unitatea funcţională a rinichiului este nefronul ( 1 mil. nefroni pe fiecare rinichi), compus din glomerul continuat cu tubul contort proximal, ansa Henle, tub contort distal şi un canal colector. Glomerulii se găsesc în marea majoritate în cortexul renal.

Glomerulul. Se formează într-o invaginaţie specializată a tubului contort proximal , capsula Bowman. Aceasta găzduieş-te un buchet capilar sau floculus, aşezat pe o membrană ba-zală (MB) glomerulară care este continuarea MB tubulare. In felul acesta MB este acoperită intern de celulele endoteliale ale capilarelor, extern de celulele epiteliale ale capsulei Bowman, care înconjoară floculusul.

Floculusul (buchetul capilar) provine din divizarea ar-teriolei aferente în 4-6 ramuri, formînd buchetul de anse care apoi reconfluează pentru a da naştere arteriolei eferen-te. Regiunea în care partea iniţială a eferentei se întîlneş-te cu partea terminală a aferentei poartă numele de pol vas-cular al glomerulului. La partea opusă se găseşte polul urinar al glomerulului, constituit de locul unde capsula Bowman se continuă cu tubul urinar (a cărui prelungire invaginată este).

Fiecare ansă capilară se înrulează într-o mişcare heli-coidală în jurul unei axe de susţinere membrano-celulară, con-stituind mezangiul.

Peretele capilar al anselor glomerulului cuprinde trei elemente cu trei ordine de celule:

a) un endoteliu ale cărui celule corespund unor capi-

lare interpuse între o arteriolă aferentă şi una eferentă;celulele endoteliale alcătuiesc intern un aspect ferăstruit şi privesc lumenul vascular, iar extern sînt în relaţie directă cu substanţa şi celulele mezangiale pe o anumită întindere a conturului, pentru ca în restul conturului să repaozeze pe MB;

b) extern membranei bazale se găsesc celulele epiteliale sau podocite care aparţin capsulei şi constituiesc foiţa viscerală sau internă a acesteia; la nivelul polului vascular această foiţă internă se reflectă pentru a forma foiţa parietală sau externă.

In raport cu MB se distinge: 1. ceea ce este înăuntru MB: -endomembranos sau endocapilar- adică celulele endoteliale; celulele mezangiale şi substanţa mezangială; 2. ceea ce este în afara MB: - extramembranos sau extracapilar- adică celulele epiteliale.

Leziuni fundamentale în glomerulopatii

Nu pot fi exact precizate decît prin colaborarea examenului în microscopie optică, electronică şi în imunofluorescenţă. Există trei tipuri de modificări:

1. O îngroşare (densificare) a unor structuri, fie a MB capilare, fie a substanţei membranoide mezenchimale.

2. O proliferare celulară apreciată topografic în raport cu membrana bazală:

- endocapilară sau endomembranoasă (de partea internă a MB) atingînd celulele mezangiale (sau axiale) şi mai rar celulele endoteliale; mai frecvent celulele endoteliale se hipertrofiază, putînd oblitera capilarele;

- extracapilară (extramembranară) situată deci pe partea externă a membranei şi afectînd celulele epiteliale; proliferarea epitelială poate lua aspect semilunar, obstruînd total sau parţial spaţiul capsular.

3. Prezenţă de depozite (decelabile în imunofluorescenţă cu antiseruri):

- fibrinoide (fibrinogen) cel mai des pe versantul extern al MB (pe o semilună epitelială);

- depozite granulare de Ig : pot fi subepiteliale sau/şi mezangiale;

- depozite lineare de Ig şi de complement, legate în

majoritatea lor de anticorpi antimembrană bazală (şi luînd aspectul de "fum de ţigară").

La aceste leziuni trebuiesc adăugate <u>alterări exudative comportînd infiltraţiile celulare, mai ales PN</u>, care ocupă lumenul capilarelor. Se pot adăuga: eozinofile, monocite, limfocite, globule roşii, plachete.

Aceste leziuni pot afecta:

- toţi glomerulii: atingere "<u>difuză</u>";
- numai unii glomeruli: atingere "<u>focală</u>";
- totalitatea unui glomerul: atingere "globală";
- numai o parte din glomerul: afectare "segmentară".

Depozite se mai pot găsi: pe capsula glomerulară, tubi (mai ales proximal) şi pe vase.

<u>Elemente care precizează caracterul acut al leziunilor unei glomerulopatii</u> :

- la nivelul <u>glomerulului</u>: proliferare celulară (PN) în ansele capilare, depozite de fibrină sau fibrinoide constituite din Ig şi complement;
- la nivel <u>tubular</u>: necroză celulară;
- <u>interstiţial</u>: edem, infiltraţie de celule inflamatorii: PN, PE, limfocite, monocite.

Leziunile sînt de la început maximale şi ating ambii rinichi.

In tabelul XXIV - sînt redate rezumativ leziunile histopatologice elementare din cursul GN primitive.

Tabelul XXIV. - <u>Leziuni histologice elementare ale GN</u> (după D'Amico şi colab.)

<u>PROLIFERARI</u>
- ale celulei glomerulare - endocapilar: - endoteliale
  - mezangiale
  - extracapilare: - epiteliale
- ale celulei extraglomerulare: - polinucleare
  (EXUDAŢIE)

<u>DEPOZITE</u>
- la nivelul MB - pe versantul extern (subepitelial)
  - pe versantul intern (subendotelial)
- la nivelul mezangiului

<u>ALTERARI STRUCTURALE ELECTRODENSE ALE MB</u>
- trombi endoluminali, necroză, scleroză, hialinoză.

Aceste diverse leziuni elementare se asociază între ele realizînd diferite tipuri de nefropatii glomerulare (tabelul XXIV,XXV). De notat însă următoarele:

a) aprecierea calitativă şi cantitativă a leziunilor este în parte subiectivă şi astfel există un fond de subiectivism în tiparea unei glomerulopatii, mai ales că există şi numeroase forme de trecere;

b) cu toate examenele de fineţe actuale, etiologia atingerilor glomerulare rămîne în cea mai mare parte necunoscută;

c) nu există corelaţie între cadrul clinic şi tipul histologic; şi nici între intensitatea leziunilor histopatologice şi manifestările clinice;

d) acelaşi agent etiologic poate determina leziuni histologice şi deci tipuri de GN diferite (vezi clasificaţia GN); invers, aceeaşi leziune histologică elementară poate fi provocată de agenţi patologici diferiţi acţionînd izolat sau asociat.

Patogenia glomerulonefritelor primitive (GNP)

Mecanismul imun stă la baza celor mai multe dintre GNP. Două modalităţi de reacţie imunitară par evidente: a) prima este răspunsul unor anticorpi (Ac) împotriva unor antigeni (Ag) circulanţi, cu determinarea la nivelul glomerulului a unei maladii de complexe imune (GN prin imunocomplexe); b) producerea de Ac împotriva unor constituienţi ai membranei bazale (MB) deveniţi autoantigeni (GN cu anticorpi anti-MB).

Ambele mecanisme provoacă o reacţie inflamatorie, acută sau cronică, prin intermediul activării de mediatori umorali şi celulari. Trebuie de ştiut însă că cele două mecanisme imunitare pot genera alterări histologice similare, iar pe de altă parte, acelaşi mecanism de reacţie imună poate duce la leziuni diverse.

A. GN prin complexe imune

Antigenii capabili să determine GN cu complexe imune sînt numeroşi: a) exogeni: streptococ beta hemolitic, stafilococ, enterococ, salmonella Tifi, Treponema Pallidum, pneumococ, Plasmodium Malarie şi Pl. Falciparum, Candida, Coksackie, virusul oncorna şi Epstein-Barr, AgHB; penicilina, aurul, mercurul, proteine heterologe (boala serului); b) endogeni: ADN

(LED), tireoglobulina (tiroidite), IgG, antigeni tumorali, antigeni tubulari (anemia falciformă).

Anticorpii formaţi sînt IgG, IgM, IgA şi au aspect granular în imunofluorescenţă. Complexele imune circulante se depun în glumeruli, subendotelial, subepitelial sau în mezangiu.

B. GN prin anticorpi antimembrană-bazală

Mecanism mult mai rar (5% dintre GN imune); odată produsă reacţia Ag-Ac în MB, inflamaţia se produce prin mecanisme analoage cu acelea care intervin în GN cu complexe imune circulante. Agenţii antigenizanţi ai MB pot fi: bacterii, virusuri, substanţe chimice.

C. GN prin imunitate celulară

Nu numai factorii umorali (producerea de Ac), dar şi mecanismele imunitare celulare ar putea da GN. Astfel, în GN cu leziuni minime ar exista o perturbare a imunităţii celulare cu producerea unei clone aberante de limfocite T, care ar elibera limfochine toxice pentru MB, cu creşterea permeabilităţii acesteia la proteine.

Mediatorii leziunilor din glomerulonefrite

Leziunile renale nu reprezintă efectul agresării directe a complexelor imune AgAc în structurile glomerulare, ci sînt urmarea acţiunii unor mediatori activaţi de către anticorpi şi complexele imune, şi anume: complementul, polinuclearele, plachetele, factorii plasmatici ai coagulării. Aceşti diverşi factori îşi intrică acţiunile ducînd finalmente la leziunile inflamatorii diverse din GN imunologice. In fig. 4 este redată schema acţiunii conjugate a acestor factori. In mod foarte rezumativ:

- complementul determină: imunoaderenţa subepitelială a complexelor imune (acţiune anafilotoxinică), permeabilizarea MB capilare prin inducerea eliberării de aminevasoactive din PB şi mastocite), acţiune chimiotactică şi deci acumulare de polinucleare, acţiune litică directă asupra celulelor şi asupra MB; intervenţia complementului la nivel glomerular se demonstrează în clinică prin scăderea fracţiunilor serice $C_3$,$C_4$;

- polinuclearele (chemate de complement la locul depunerii complexelor imune) lezează structurile glomerulare prin:

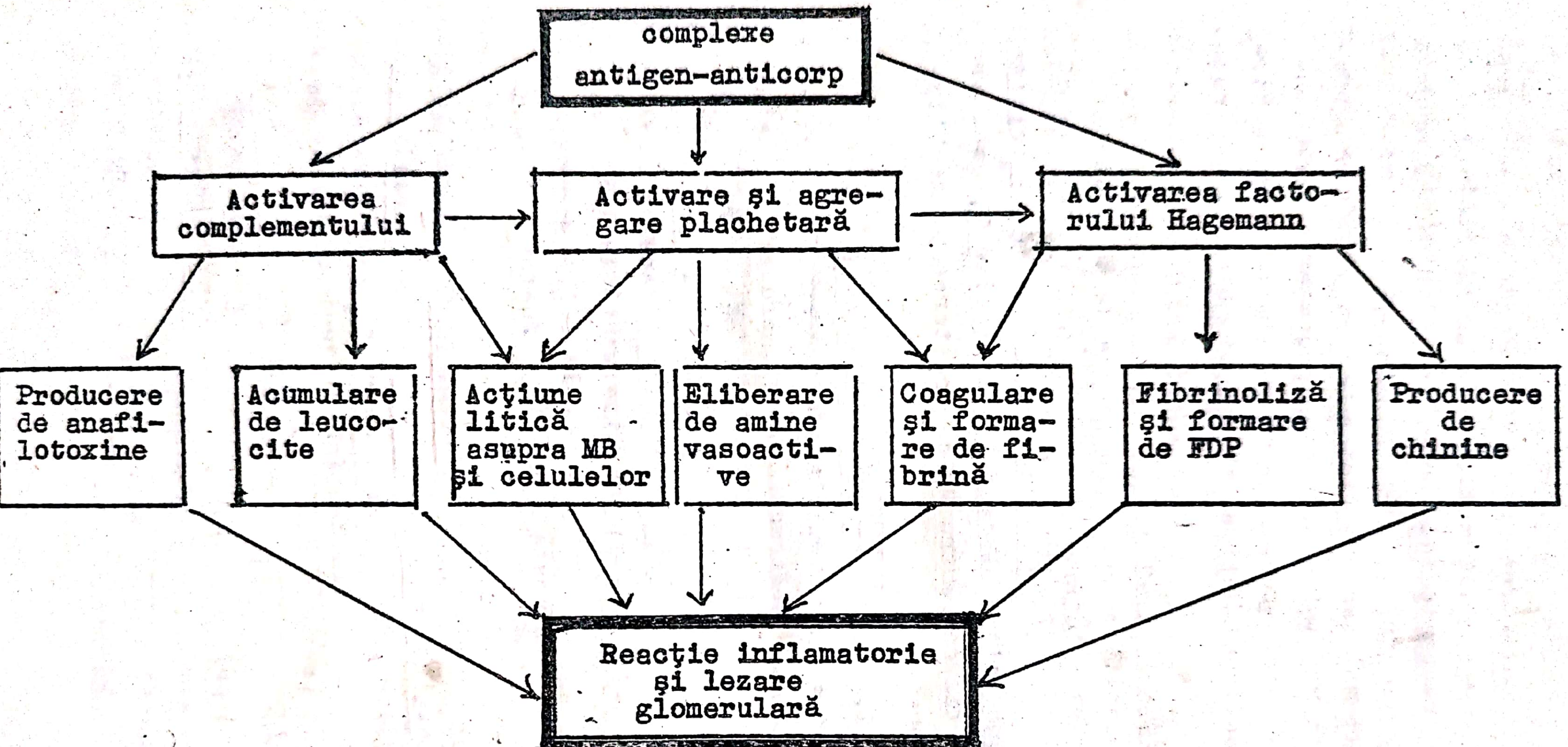



Fig. 4 Reprezentare schematică a mecanismelor mediatoare ale agresiunii imunologice şi interacţiunea lor în glomerulonefrite

acţiune fagică, eliberarea de enzime lizozomiale, care au efect litic puternic şi permeabilizează MB;

- plachetele: complexele AgAc activează plachetele, care au receptori pentru Ig şi pentru complement; se produce agregarea plachetară cu eliberare de numeroase substanţe, permiţînd depunerea complexelor imune, proliferarea celulelor endoteliale, permeabilizarea MB etc.;

- coagularea, iniţiată de activarea factorului Hagemann (factorul de contact), datorită denudării suprafeţei subendoteliale a MB, determină între altele, depuneri fibrinoide intracapilare (CIVD) care duc la proliferarea de celule endoteliale, mezangiale şi epiteliale; trombina şi tromboplastina pot singure să determine toate modificările morfologice ale GN.

---

Tabelul XXV. - Clasificarea anatomoclinică a glomerulonefritelor (cu specificarea leziunilor elementare) (după Cameron)

1. GN proliferatovo-exudativă difuză post-infecţioasă: proliferare endocapilară (endotelială, mezangială), infiltraţie cu PN (exudaţie), depozite pe versantul extern al MB (subepitelial)(Planşa II, fig. 5, p.530).

2. GN proliferativă difuză extracapilară idiopatică (rapid progresivă): proliferare celulară predominent extracapilară (epitelială); se adaogă proliferare celulară endotelială şi mezangială + alterări structurale ale MB (trombi şi necroză)(Planşa II, fig. 6, p. 530).

3. GN proliferativă focală cu depozite mezangiale predominent IgA (maladia Berger): proliferare celulară mezangială şi depozite mezangiale (+ scleroză a MB)(Pl.II, fig.7, p.530).

4. GN cu leziuni minime: discretă proliferare celulară mezangială.

5. Glomeruloscleroză focală: hialinoză a MB (+ proliferare celulară mezangială şi trombi endoluminali ai MB).

6. GN membranoasă: depozite pe versantul extern (subepitelial) al MB.(Planşa I, fig. 2, p. 529).

7. GN membranoproliferativă cu depozite subendoteliale

(inclusiv varianta lobulară): predomină proliferarea celulară endocapilară mezangială şi depozitele pe versantul intern (subendotelial) al MB (se adaogă: proliferare endotelială,epitelială, exudaţie cu polinucleare şi depozite subendoteliale). (Pl. I, fig. 3, p.529).

8. GN membranoproliferativă cu alterarea structurală a MB (depozite dense): alterare electrodensă a MB (se adaogă: scleroză a MB, proliferare celulară mezangială şi depozite subendoteliale)(Planşa II, fig.4, p.53o).

## Sindroame clinico-biologice ale glomerulonefritelor primitive

Expresiile clinico-biologice foarte variate ale GN primitive (şi secundare) pot fi reduse schematic la cîteva sindroame principale (D'Amicis şi colab.):

1. Sindromul nefritic acut (semn predominent hematuria, debut acut);
2. Sindromul nefrotic (triada: proteinurie, hipoproteinemie, edem);
3. Anomalii urinare (proteinurie şi/sau hematurie) izolate;
4. Insuficienţa renală (de obicei cronică progresivă, uneori cu debut acut).

Repartiţia acestor sindroame clinico-biologice de GN primitive (definite histologic şi imunologic) este următoarea: (tabelul XXVI )

Tabelul XXVI. - Sindroame clinice mai frecvente în diversele tipuri de GNP

SINDROAME CLINICE IN GLOMERULONEFRITELE PRIMITIVE

| | |
|---|---|
| 1. Sd. Nefritic acut | a) GN proliferativă difuză endocapilară;<br>b) GN prolif. difuză endo- şi extracapilară;<br>c) Glomeruloscleroză în focare;<br>d) GN membranoproliferativă;<br>e) GN proliferativă focală şi segmentară |
| 2. Sd. Nefrotic | a) GN cu leziuni minime;<br>b) GN extramembranoasă pură;<br>c) Glomeruloscleroză în focare;<br>d) GN membranoproliferativă. |
| 3. Hematurie şi/sau proteinurie persistente | Toate varietăţile histologice de GN. |

Repetăm însă faptul subliniat de toată literatura actuală, că aceste asocieri clinico-biologice rămîn totuşi preferenţiale, dar nici într-un caz constante, astfel că tabelul de mai sus are doar o valoare orientativă.

## SINDROMUL NEFRITIC ACUT

Este absolut incorect a se identifica conceptual sindromul nefritic acut şi GN proliferativă acută poststreptococică (D'Amico şi colab.)

Sindromul nefritic acut (SNA) are debut acut în plină sănătate şi se caracterizează prin:

1. Hematurie macroscopică + proteinurie, cilindrurie + oligurie.

2. Edem nefritic (retenţia hidroelectrolitică).

3. Hipertensiune arterială (cu sau fără decompensare cardiacă stîngă, şi/sau encefalopatie).

4. Hiperazotemie (deficit funcţional renal).

Cînd toate 4 semne sînt prezente, SNA este complet. Frecvent însă SNA poate fi incomplet, mergînd pînă la prezenţa numai a unei macrohematurii izolate.

Orientativ, aspectul sindromului nefritic acut, se manifestă în diversele tipuri histologice specificate în tabelul XXVI - astfel:

A. Apariţia unui SNA complet la 10-15 zile după un episod acut al căilor aeriene superioare prin streptococ beta-hemolitic; este vorba, morfologic, de o GN proliferativă difuză mezangială şi endotelială, eventual cu o componentă exudativă. Afecţiunea se poate vindeca complet sau poate persista mai multe luni o microhematurie sau proteinurie moderată.

B. Intr-un număr redus de cazuri, în general la bolnavii fără antecedente streptococice imediate, evoluţia este severă: oligoanuria persistă concomitent cu accentuarea insuficienţei renale (agravarea uremiei): echivalentul histologic este GN difuză cu predominenţa proliferărilor (semilunare) epiteliale.

C. Macrohematurie cu debut analog variantei precedente asociată cu proteinurie semnificativă şi cilindrurie, IR uşoară sau medie, HTA, dar cu ASLO normal. Evoluţia se face uneori spre sindrom nefrotic, şi în orice caz spre IRC. Un astfel

de SNA poate constitui modul de debut a cel puţin două variante de GN cronică: glomeruloscleroza în focare şi GN membranoproliferativă.

D. Macrohematurie apărută după un episod inflamator al căilor aeriene superioare sau după un efort fizic important care nu se însoţeşte de proteinurie (şi/sau cilindrurie) importantă, nici de oligurie, HTA şi hiperazotemie: GN proliferativă în focare şi segmentară. Anamneza atentă va descoperi şi alte pusee hematurice similare, iar evoluţia ulterioară este caracterizată numai printr-o microhematurie moderată şi inconstantă pe fondul căreia apar crize de hematurie microscopică.

E. Un SNA complet (vezi punctul A mai sus) poate constitui modul de debut în numeroase glomerulopatii secundare: LED, sindromul Schönlein-Henoch, periarterita nodoasă, sindromul Goodpasture, granulomatoza Wegener. Echivalentul histologic este cel de GN proliferativă în focare şi segmentară intra şi extracapilară, la care se pot adăoga semne de vasculită.

## 2. SINDROMUL NEFROTIC

Este alcătuit din triada:

- proteinurie masivă (peste 3,5 g/24 ore), prin creşterea permeabilităţii peretelui capilar;
- hipoproteinemie, consecutivă pierderii urinare de proteine;
- edeme, (de obicei mari, albe, moi, generalizate) consecutive reducerii presiunii coloidosmotice a plasmei prin hipoproteinemie; edemele pot fi variabile ca intensitate: de la foarte importante, cuprinzînd şi transudate în seroase, pînă la discrete.

La aceste trei semne se adaogă două semne umorale majore:

- un tip particular de alterare electroforetică a proteinelor plasmatice: hipoalbuminemie şi hipogamaglobulinemie, hiper-alfa-2 şi hiperbetaglobulinemie, alfa-1 globulina rămînînd normală;
- creşterea serică a colesterolului total, a triglice-

ridelor, fosfolipidelor şi a lipoproteinelor cu densitate scăzută.

Există în general un raport invers extrem de semnificativ între creşterea colesterolului (şi trigliceridelor) şi concentraţia serică a albuminelor, ceea ce demonstrează importanţa presiunii coloidosmotice în geneza hiperlipidemiei.

In sindromul nefrotic mai găsim:

- lipidurie: prezenţa de corpi lipidici birefringenţi în urină (conţin esteri de colesterol) şi/sau cilindri lipidici (corpi lipidici ovali);
- hipercoagulabilitate, prin concentrare plasmatică de fibrinogen, factorii V, VII, VIII şi X, putînd duce la tromboze ale venelor renale;
- susceptibilitate crescută la infecţii, datorită hipogamaglobulinemiei consecutive pierderilor urinare.

3. Anomalii urinare izolate ca expresie oligosimptomatică a glomerulonefritelor primitive.

Precum s-a amintit, toate formele de GNP pot să nu se exteriorizeze pe o lungă perioadă decît numai printr-o hematurie microscopică şi/sau o proteinurie variabilă, care pot fi intermitente sau persistente. Două tipuri de GN se exprimă predominent oligosimptomatic: GN proliferativă difuză postinfecţioasă cu debut insidios sau GN proliferativă în focare cu depozite mezangiale de IgA.

In aceste GN găsim în antecedente macrohematurii episodice, iar ulterior pot apare episoade macrohematurice similare care apoi se atenuează pînă la vindecare: este ceea ce s-a numit "hematuria recurentă benignă".

4. Alte examene biologice de completare în diagnosticul glomerulonefritelor.

a) Complementemia. Fracţiunile $C_3$ şi frecvent $C_4$ sînt scăzute în primele 6-8 săptămîni de la debutul GN proliferative difuze postinfecţioase şi în GN membranoproliferativă cu depozite subendoteliale; numai $C_3$ este scăzut în primele 6-8 săptămîni în GNMP cu alterare a structurii MB.

b) Sedimentul urinar. Hematuria şi cilindruria lipsesc în sd. nefrotic din GN cu leziuni minime, dar sînt prezente

în toate celelalte GN cu sindrom nefrotic. Dispariţia cilindruriei hialinogranulare este semn de evoluţie favorabilă a unui sd. nefrotic acut; persistenţa indică o GN proliferativă difuză. O microhematurie izolată şi de lungă durată, orientează spre o GN proliferativă în focare cu depozite mezangiale de IgA, mai ales dacă survin şi pusee intermitente de macrohematurie.

c) In orice GN se vor căuta: titrul ASLO, celule LE, factorii antinucleari, VSH (ultimele trei examene pentru diagnosticul de LED); cercetarea produşilor de degradare ai fibrinei (FDP) în urină, ale căror valori sînt proporţionale cu activitatea nefropatiei, cu existenţa şi persistenţa de depozite intrarenale de fibrinogen şi cu eficienţa tratamentelor administrate

## Tratamentul glomerulonefritelor primitive

### A. Principii de tratament în Sindromul Nefritic Acut

1. Repaosul la pat este necesar într-un SNA numai în faza iniţială cînd există HTA, edeme şi hiperazotemie. Astăzi se consideră inutilă prelungirea săptămîni şi luni a repaosului absolut.

2. Restricţiile dietetice în SNA se vor limita numai cît timp este util, astfel: reducerea aportului sodat în timpul fazei de retenţie hidrică cu oligurie şi pentru toată perioada cît persistă HTA; reducerea aportului de proteine numai cît timp există o hiperazotemie gravă. In absenţa unei HTA sau a unei uremii importante dieta în SNA va fi liberă şi bogată în proteine.

3. Tratamentul antiinfecţios cu penicilină în faza acută şi profilactic în convalescenţă se va face numai în GN postinfecţioasă poststreptococică, în scopul evitării recidivelor şi al evitării transmiterii infecţiei.

Amigdalectomia sau ablaţia unui alt focar infecţios, este justificată numai în GN proliferativă acută postinfecţioasă, dar nici într-un caz în faza acută, ci numai la distanţă de episodul acut şi numai dacă eradicarea este indicată prin ea însăşi, independent de procesul renal. Amigdalectomia în scopul influenţării evoluţiei ulterioare a GN este o ati-

tudine abuzivă, nejustificată în practică. Amigdalectomia s-a dovedit rareori eficientă în macrohematuria recidivantă. In restul formelor de GN ablaţia unor focare de infecţie nu are nici o îndreptăţire biologică şi practică.

4. Nu există actualmente nici o justificare logică a medicaţiei "coagulante şi/sau capilaroprotectoare" pentru combaterea hematuriilor.

5. Diureticele, antihipertensivele, eventual digitalicele sînt necesare în SNA în caz de retenţie hidroelectrolitică (şi bine înţeles, cît durează sindromul edematos), pentru a evita complicaţiile edematoase acute (EPA şi encefalopatia hipertensivă).

Dintre diuretice, furosemida (Lasix, Furantral, Lasilix) şi acidul etacrinic (Edecrin) au avantajul de a-şi păstra efectul saluretic şi în prezenţa unei disfuncţii de filtrare glomerulară.

6. Recurgerea la dializă se va face în funcţie de parametrii biologici şi clinici indicaţi la IRA.

B. Principii terapeutice în sindromul nefrotic

1. Repaosul absolut este necesar în faza de plină evoluţie. Odată dispărute edemele şi eliminat deficitul proteinic, bolnavii îşi vor relua viaţa pe cît posibil normală.

2. Dieta va fi hiposodată şi hiperproteinică, 2 g de proteine pe kg/zi; reducerea, dar nu sub 1 g, se va face numai în caz de deficit de filtrare glomerulară. Restricţia proteinică exagerată determină cu timpul deficit nutriţional grav cu accentuarea hipoproteinemiei.

3. Perfuzii de soluţii concentrate de albumină săracă în sare (3o g/zi, timp de cîteva zile) pot ajuta la corectarea hipoproteinemiei în sindromul nefrotic.

4. Combaterea retenţiei hidroelectrolitice se va face cu furosemid şi acid etacrinic în doze suficiente. Asocierea unui diuretic care cruţă potasiul (spironolactonă, triamteren, amilorid) este utilă, dacă nu există deficit de filtrare, dar este periculoasă în caz de insuficienţă renală severă (agravarea unei hiperpotasemii).

C. Tratamentul insuficienţei renale cronice (vezi capitolul).

D. Tratamentul "specific" în GN primitive

1. Tentative de a influenţa formarea complexelor imune. Au drept scop combaterea mecanismului etiopatogenic care stă la baza leziunilor glomerulare în GN - reacţia antigen-anticorp. Trebuie însă de spus că încercările terapeutice de a combate formarea de complexe imune, apoi de a împiedica producerea lor continuă în timp şi de a le altera caracteristicile fizico-chimice pentru a evita acţiunea imuno-complexelor asupra rinichiului, rămîn încă discutabile sau insuficiente. Terapia imunodepresivă încearcă să reducă intensitatea răspunsului anticorpilor. Ciclofosfamida pare a induce o "toleranţă" la antigenul exogen, astfel că riposta anticorpică nu mai are loc şi nu se mai formează complexe imune.

2. Posibilităţi de a interveni asupra mediatorilor inflamaţiei glomerulare (activată de complexele imune):

a) Cromoglicatul disodic (vezi astmul brongic) are deocamdată numai interes teoretic: blochează eliberarea histaminei din bazofile şi mastocite, histamina favorizînd depunerea intrarenală a complexelor imune.

b) Heparina şi acidul epsilon-amino-caproic au fost recomandate prin acţiunea lor anticomplementară.

c) Corticosteroizii sînt drogul imunodepresor principal (acţiune în GN, vezi mai departe).

d) Dipiridamolul (Persantin), indometacinul, acidul acetilsalicilic influenţează adezivitatea şi agregabilitatea plachetară.

e) Logic pare şi tratamentul anticoagulant larg utilizat de unii autori.

"Falimentul substanţial al tentativelor terapeutice citate" se datoreşte intricării şi intercondiţionării reciproce a diverşilor stimuli inflamatori glomerulari.

Efectul etiopatogenic teoretic în GN al diverselor medicaţii încercate este următorul:

Corticosteroizii: stabilizează lizozomii PN şi inhibă eliberarea enzimelor; inhibă migrarea PN, diminuă permeabilitatea MB; imunodepresie.

Azatioprina: imunodepresiv, inhibă migrarea PN.

Ciclofosfamida: inhibă proliferarea PN.

Clorambucil: imunodepresie. Indometacina: inhibă migrarea PN, stabilizează lizozomii PN, inhibă fagocitoza, prostaglandinele, agregarea şi funcţia de "release" ale plachetelor. Heparina: anticoagulant, anticomplementar, antikalicreinic, inhibă migrarea PN. Varfarina: anticoagulant. Dipiridamolul: inhibă agregarea plachetară. Acidul acetilsalicilic: inhibă agregarea plachetară, stabilizează lizozomii şi inhibă eliberarea enzimelor, diminuă permeabilitatea MB, inhibă prostaglandinele.

După Şcoala milaneză, următoarele medicaţii sînt utile în GN: a) Corticoizii, eventual asociaţi cu Ciclofosfamida, în GN cu leziuni minime şi în glomeruloscleroza în focare, precum şi -parţial- în GN membranoasă; b) Indometacina, în absenţa unor deficite grave de filtrare, este utilă în toate GN cu proteinurie importantă, mai ales la cazurile rezistente la corticoizi (şi Ciclofosfamidă); c) Utilizarea unui cocktail cuprinzînd un corticoid, un imunodepresor (Azathioprină sau Ciclofosfamidă), un antiagregant plachetar (Dipiridamol) şi un anticoagulant (Heparina) este justificată ca tratament "eroic" în GN proliferativă extracapilară cu debut acut şi evoluţie rapidă spre uremie.

Nu trebuie uitat riscul diverselor terapeutici în GN de lungă durată (de a grăbi şi agrava IRC).

## ENTITATILE ANATOMOCLINICE DE GLOMERULONEFRITE PRIMITIVE

In cele ce urmează, vor fi descrise entităţile anatomo-clinice de GNP delimitate în viziunea concepţiilor actuale. Aşa cum rezultă din tabelul XXVII, înşiruirea celor 8 forme de GNP este făcută schematic după criteriul complexităţii crescînde a leziunilor histologice (exceptînd boala Berger de la #VIII). Astfel: a. La primele 5 forme de GNP (grupul # I-V), ale căror leziuni sînt axate pe mezangiu, se observă: 1. o agravare crescîndă a leziunilor histopatologice şi, paralel, o agravare crescîndă şi mai netă a tabloului clinic şi evolutiv : se pleacă de la sindro-

Tabelul XXVII. - GN grupate clinico-evolutiv

| Tip de GN | Histologic (Plangele I şi II) | Expresie clinico-biologică | |
|---|---|---|---|
| I. GN cu leziuni minime | Discretă prolif. cel. mezangială | Sindrom nefrotic (SN) pur | agravare crescîndă |
| II. Glomeruloscleroză în focare | Hialinoză a MB cu proliferare cel. mezangială | SN (2/3 din cazuri) hematurie macroscopică (1/3) | |
| III. GN (extra) membranoasă | Ingroşare difuză a MB cu depozite imune pe versantul extern al MB | SN impur | |
| IV. GN membrano proliferativă cu depozite imune | Ingroşare difuză a MB cu depozite imune pe versantul intern al MB | SN impur (2/3) GNA (1/3) | |
| V. GNMP electrodensă | Alterare biochimică a MB prin depozite dense şi nu imune | SN impur (1/3) GNA (2/3) | |
| VI. GN prolif. difuză endocapilar postinfecţioasă | Proliferare endotelială, mezangială + exudaţie | Sindrom de GNA complet, cu evoluţie benignă | agravare |
| VII. GN prolif. difuză extracapilară | Proliferare predominentă de semilune epiteliale | Sindrom de GNA complet, cu evoluţie malignă | |
| VIII. GN prolif. în focare cu depozite IgA (boala Berger) | Prolif.cel. mezangiale cu depozite de IgA + scleroza MB | Hematurie macroscopică recurentă (intrainfecţioasă) | |

PLANŞA I

(după Encycl.Méd.-Chir., nr. 18052)

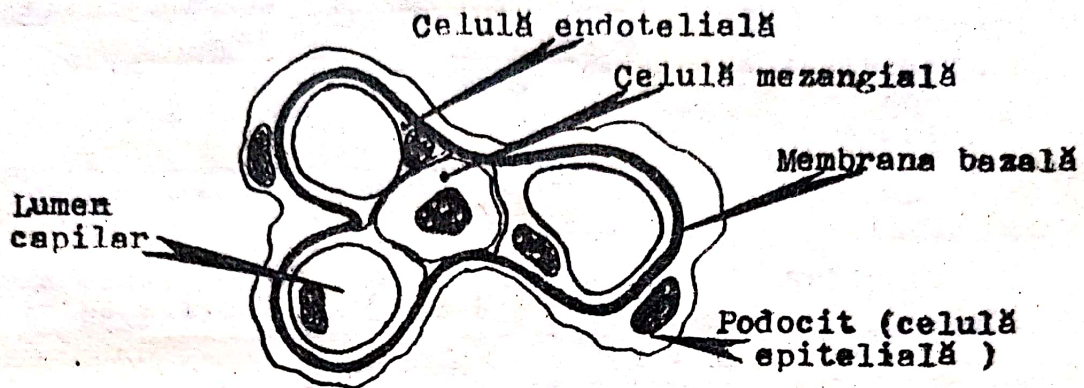



Fig.nr.1: schema glomerulului normal

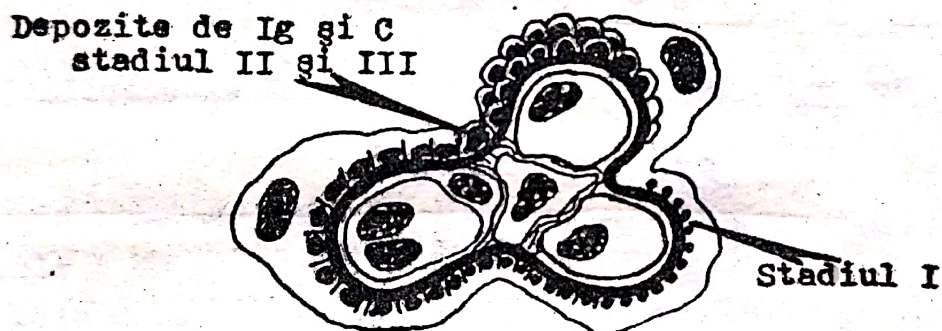



Fig.nr.2: GN(extra)membranoasă

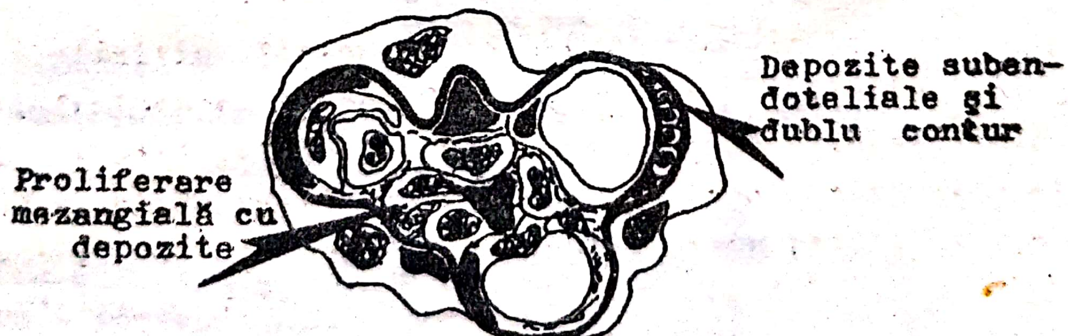



Fig.nr.3: GN membrano-proliferativă cu depozite imune

PLANŞA II

(după Encycl.Méd.-Chir., nr.18052)




Fig.nr.4: GN cu depozite dense ("electro-densă")

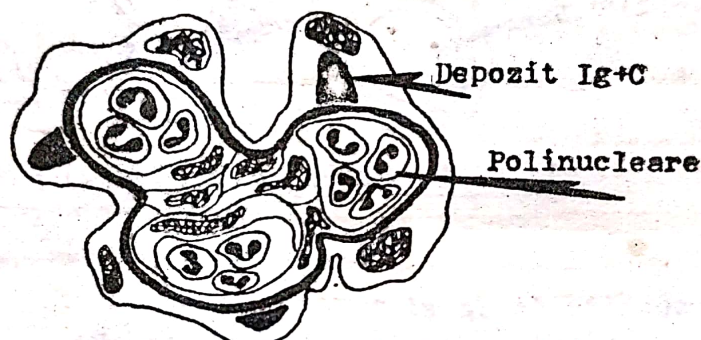



Fig.nr.5: GN proliferativă difuză endocapilară postinf.

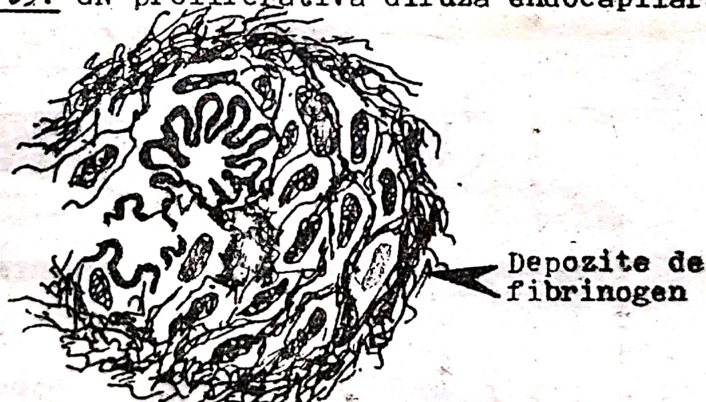



Fig.nr.6: GN proliferativă difuză extracapilară

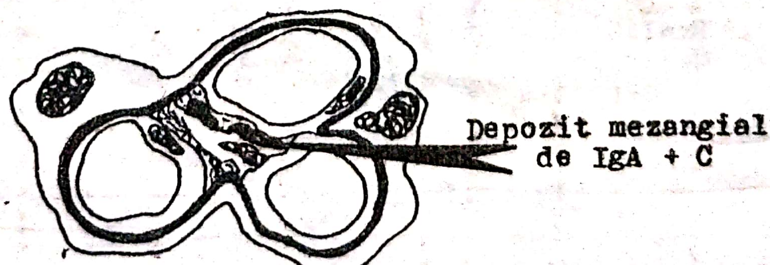



Fig.nr.7: GN mezangială cu depozite de IgA

mul nefrotic pur din GN cu leziuni minime -care se vindecă spontan în 60% din cazuri şi răspunde la corticoizi în 85% din cazuri, se trece apoi progresiv la SN impur (#III-IV-V), pentru a sfîrşi cu predominanţa sindromului nefritic acut,
- avînd evoluţie severă, spre insuficienţă renală terminală,
- în GN membrano-proliferativă cu depozite dense în MB (#V).

b). Urmează grupul celor două GN proliferative difuze cu leziuni complexe (#VI şi VII), dar avînd evoluţie clinică şi prognostic diametral opuse: GN proliferativă endocapilară poststreptococică cu evoluţie benignă şi GN proliferativă extracapilară, avînd evoluţie particular de malignă, gravitatea fiind semnată de semilune epiteliale care sufocă glomerulii;

c). In fine, clasificată separat, se află GN proliferativă în focare cu depozite IgA (boala Berger), care comportă tot leziuni mezangiale, dar cu depozite imune de un tip special -IgA- şi care este monosimptomatică şi prezintă o evoluţie clinică particulară: hematurie recurentă, intra-infecţioasă.

NB: de observat că în clasificarea Cameron (tabelul XXV. - ), cele 5 GN mezangiale (#I-V) sînt clasificate la urmă, după cele două tipuri de GN difuze (#VI-VII), şi boala Berger.

## I. GLOMERULONEFRITE CU LEZIUNI MINIME (GNLM)

## (NEFROZA LIPOIDICA)

Cadru nosologic. GNLM sau nefroza lipoidică pură se deosebeşte de toate celelalte GN prin faptul că nu se găsesc leziuni la microscopul optic, ci doar la microscopia electronică apare leziunea caracteristică:

fuziunea pedicelelor celulelor epiteliale.

Etiopatogenie necunoscută. S-a presupus recent, existenţa unei clone aberante de limfocit T, ale cărui limfokine ar leza MB.

Nu prezintă depozite de complexe imune sau de complement la imunofluorescenţă, dar răspunsul la cortizon şi ciclofosfamidă este un argument în favoarea originii imunologice. Este mai frecventă la copil (7o-8o% din sd. nefrotice). La adult constituie numai 2o-3o% dintre sindroamele nefrotice.

Clinic GNLM se exprimă fie prin sindrom nefrotic complet, fie printr-o proteinurie izolată. In cadrul sd. nefrotic, proteinuria poate atinge valori foarte mari (pînă la 5o-6o g/l) cu creşterea densităţii urinare (1o4o) iar colesterolul poate atinge 8 g‰. O microhematurie tranzitorie poate apare, de asemenea o uşoară hiperazotemie, în faza iniţială.

Diagnostic diferenţial: asocierea tipică a semnelor: proteinurie masivă (şi selectivă), hipoproteinemie, constelaţia electroforetică caracteristică (vezi p. 522 ), hiperlipemie cu hipercolesterolemie permit eliminarea altor afecţiuni ca: edeme de diverse origini (cardiace, hepatice, de foame), amiloidoză (biopsie rectală sau renală), glomeruloscleroza diabetică (diabet de lungă durată, retinopatie). Diferenţierea de glomeruloscleroză în focare şi GN membranoasă necesită microscopie electronică şi imunofluorescenţă.

Evoluţie. In general favorabilă în caz de tratament cortizonic instituit la timp şi corespunzător condus (peste 8o% vindecări). Există de asemenea vindecări spontane frecvente (6o% după aproximativ 2 ani), tratamentul cortizonic accelerînd remisiunea şi evitînd recidiva. In 15-2o% din cazuri evoluţie către IRC.

Tratament. Aşa cum am mai arătat, tratamentul sindromului nefrotic constă din repaos în faza evolutivă, dietă hiposodată şi hiperproteinică, corectarea retenţiei hidroelectrolitice, eventual cîteva zile, perfuzii cu soluţii de albumină săracă în sare (p. 525 ).

La aceste măsuri terapeutice se adaogă tratament "imunodepresor" cu corticoizi şi/sau ciclofosfamidă. Există numeroase scheme. Şcoala milaneză utilizează următorul proto-

col, verificat şi de noi:

I. Prednison (PDN), 1-1,5 mg/kg/zi pînă la două săptămîni după dispariţia proteinuriei şi în orice caz, cel puţin timp de o lună; apoi PDN se reduce cu 5 mg la 5 zile pînă la 1o-15 mg/zi (sau 2o-4o mg din 2 în 2 zile) timp de 3 luni. In cazul cînd în cursul tratamentului apare o recidivă a proteinuriei, se revine la doza iniţială pînă la dispariţia proteinuriei şi apoi se reia doza de întreţinere.

II. In caz de recidive frecvente a unei proteinurii corticosensibile se va relua PDN ca mai sus, asociat cu Ciclofosfamidă: 2,5-3 mg/kg/zi, timp de 3-4 luni.

Aceste protocoale se pot aplica în GNLM la toate vîrstele.

Tratamentul diuretic

Se utilizează tiazidicele, furosemidul, acidul etacrinic şi spirolactona, cu preferinţă pentru ultimele trei droguri.

a) Tiazidicele (şi clortalidonul, care le este înrudit): sînt eficiente şi maniabile, dar produc hipokaliemie. Edemele nefrotice necesită doze mai ridicate decît edemele cardiace: 5o-15o mg de hidroclorotiazidă, 2oo-6oo mg clortalidon sau 1-2,5 mg ciclopentiazidă. Se adaogă 2-3 g săruri de K/zi; b) Furosemida: mult mai activă, dar acţionează doar 4-6 ore. Nu diminuă filtrarea glomerulară (ca precedentele) şi chiar creşte fluxul sanghin renal. Este eficientă chiar cînd filtrarea glomerulară este foarte scăzută (6-1o ml/min). Se preferă în caz de azotemie. Posologia: 4o-8o mg x 3 prize/zi; c) Acidul etacrinic: 5o mg per os, de mai multe ori pe zi, după răspuns; d) Spironolactonă: diminuă reabsorbţia apei şi Na, şi secreţia K. Relativ puţin diuretică cînd este administrată singură, întăreşte acţiunea tiazidicelor, furosemidei şi acidului etacrinic; acest sinergism se explică prin suprimarea consecinţelor create de hiperaldosteronismul secundar provocat de dozele mari de diuretice convenţionale. Doza zilnică: 1oo-15o mg.

Conduita tratamentului diuretic depinde de gradul retenţiei hidrosodate.

In prezenţa edemelor masive, se asociază 2oo-3oo mg furosemid + 15o mg Spironolactonă.

Se controlează atent $K^+$ sanghin mai ales cînd funcţiile renale sînt precare; dacă apare hiperkaliemie, se renunţă la Spironolactonă şi se administrează în plus o răşină de Ca.

Un tratament diuretic energic poate antrena hiponatremie; în acest caz, la salidiuretice se adaugă 12-24 mg triamcinolon, chiar în cazurile refractare la cortizon, acesta stimulînd diureza apoasă şi normalizînd $Na^+$ sanghin.

## II. GLOMERULOSCLEROZA IN FOCARE (GSF)

(Hialinoza în focare şi segmentară)

Cadru nosologic:

a) histologic: hialinoză, progresivă, neregulată, în focare şi segmentară, mai ales a glomerulilor juxtamedulari, fără proliferare celulară;

b) clinic: proteinurie dozabilă, variabilă, dar uneori un sindrom nefrotic intens; în 5o-9o% din cazuri hematurie microscopică;

c) imunofluorescenţă: depozite de IgM şi $C_3$ numai pe leziunile glomerulare segmentare. Totuşi natura imunologică a GSF nu este perfect demonstrată. Etiologie necunoscută.

Constituie 1o% din totalitatea GNP la copil şi adult.

Diagnostic diferenţial se face cu GNLM (p. 531 ), cu GN proliferativă în focare (p. 544 ).

Evoluţie: vindecare (25%) prin corticoterapie sau remisiune parţială sau evoluţie variabilă în timp (4-6 ani în medie), cu IRC terminală.

Tratament. Există forme reversibile şi forme maligne ireversibile la corticoterapie. La toate cazurile însă se va tenta protocolul terapeutic: PDN ± ciclofosfamidă specificat la GNLM (p. 536 ). Ciclofosfamida poate fi înlocuită cu Azatioprină.

## III. GLOMERULONEFRITA MEMBRANOASĂ (GNM)

(GN epimembranoasă, GN extramembranoasă)

Cadru nosologic. Afecţiune imunologică, GNM se caracterizează morfologic printr-o îngroşare difuză a membranei bazale a capilarelor glomerulare, prin prezenţa de depozite de imuno-

complexe de IgG şi $C_3$ pe versantul extern, epitelial, al MB (în absenţa de proliferări celulare). Leziunea este difuză şi generalizată. Se manifestă de cele mai multe ori printr-un sindrom nefrotic impur( Planşa I, Fig. 2, p.529).

Determină la adult 10% dintre GN primitive şi 20% dintre sindroamele nefrotice primitive şi preferă sexul masculin.

Fiziopatologic, leziunile sînt analoage celor din boala serică cronică şi corespund prototipului de GN cronică cu complexe imune AgAc circulante.

Etiologie. GNM este idiopatică în 60-80% din cazuri. In 20-40% se poate găsi: a) fie un antigen endogen: ADN în LED, Ag neoplazici în boala Hodgkin sau carcinom bronşic ori al colonului; b) fie un Ag exogen de natură bacteriană (endocardita Osler, lues), virală (hepatita B, mononucleoză), parazitară (malarie), toxică (Hg, Bi), medicamentoasă (aur, penicilamină, trimetadion). GNM secundare au în general un prognostic bun, în caz de suprimare a stimulării antigenice.

Aspect clinic şi biologic: a) GNM se exprimă în mod esenţial ca un sindrom nefrotic impur, adică asociat cu o hematurie microscopică; b) mai rar se poate traduce numai printr-o proteinurie permanentă însoţită de hematurie microscopică; c) sau ca o proteinurie permanentă strict izolată.

Evoluţie, prognostic. Este sindromul nefrotic cel mai puţin evolutiv, avînd rare ori prognosticul grav din alte forme anatomoclinice. Se ajunge la remisiuni parţiale sau complete după ani de evoluţie. Numai în 10-30% din cazuri la adult apare o IR imprevizibilă, deseori terminală, după 7-15 ani de evoluţie. HTA survine în 30-60% din cazuri, în medie după 7 ani. Tromboza renală este o posibilitate evolutivă severă.

Diagnostic diferenţial. Se face cu GNLM pe baza absenţei de leziuni subepiteliale în GNLM, iar examenul în imunofluorescenţă este negativ. Identificarea de celule LE şi de anticorpi antiADN diferenţiază GN primitivă de GNM din cursul LED.

Tratament. Avînd în vedere imprevizibilitatea evoluţiei, frecvenţa remisiunilor spontane tranzitorii sau definitive, este dificil de a se aprecia eficienţa diverselor tratamente.

Se încearcă: a) un antiinflamator (indometacin) ca antiproteinuric de lungă durată; b) un imunodepresor (cloramino-

fen, ciclofosfamidă, azatioprină) în cure de 2-15 luni; c) corticoterapie (mai ales în forme severe cu proteinurie masivă şi sindrom nefrotic ), în cure de 6 săptămîni-4o de luni, în medie 8 luni. Se poate aplica protocolul terapeutic cu PDN şi ciclofosfamidă indicat în GNLM. Dacă în 6-12 săptămîni tratamentul a rămas fără rezultat, se va renunţa şi ne vom limita la tratamentul general (diuretic şi dietetic).

Excepţional, în caz de eşec al tratamentului medical şi persistenţa unei proteinurii severe, se poate recurge la binefrectomie sau embolizare arterială, urmate de hemodialize cronice.

## IV. GLOMERULONEFRITA MEMBRANOPROLIFERATIVA CU DEPOZITE SUBENDOTELIALE

(GN mezangio-capilară, GNC hipocomplementarică)

Cadru nosologic. GNMP se caracterizează morfologic prin proliferare mezangială difuză şi îngroşare a peretelui capilarelor glomerulare. Există două forme diferite morfologic, imunologic şi clinic: GNM cu depozite subendoteliale şi GNM cu depozite dense, în care îngroşarea peretelui capilar se datoreşte unei alterări biochimice a structurii membranei bazale (Planşa I, fig. 3, p. 529).

GNM cu depozite subendoteliale constituie 2o% din toate GN primitive cu repartiţie egală pe cele două sexe.

Histopatologic GNM cu depozite subendoteliale comportă: a) o proliferare a celulelor axiale mezangiale care tind să dubleze peretele capilar (aspect de "dublu contur" sau "în cleşte de rac"), datorită alunecării citoplasmei unei celule mezangiale între celula endotelială şi membrana bazală; b) depozite subendoteliale (între membrană şi endoteliu) difuze de $C_3$ ($C_3$ nephritic factor), izolate sau, în 5o% din cazuri, asociate cu IgG, IgM, $C_4$ şi $C_{1q}$.

Glomerulonefrita lobulară constituie un caz particular al GNMP, în care acumularea foarte importantă de substanţă fundamentală în mezangiu determină o asemenea îngroşare a anselor capilare, încît glomerulul capătă un aspect lobulat.

Etiologie. GNMP este idiopatică. Foarte rar poate fi secundară: infecţie cu antigen HB, endocardită bacteriană,

infecţie cu stafilococ, streptococ, LED, paludism.

Fiziopatologie. Recent, s-a afirmat că GNMP este o maladie prin complexe imune circulante. S-a găsit şi un deficit al limfocitelor T. Formele idiopatice se însoţesc de activarea căii alterne a complementului (diminuarea numai a fracţiunii $C_3$). Formele secundare se însoţesc de activarea căii normale a complementului (diminuarea fracţiunilor $C_3$, $C_4$, $C_{1q}$).

Aspect clinic şi biologic. GNMP se poate manifesta: a) fie ca un sindrom nefrotic impur (cu hematurie); b) fie printr-un sindrom de GN acută; c) fie printr-o proteinurie asociată cu hematurie macroscopică; forma nefrotică este cea mai frecventă. Afecţiune cronică cu debut rareori identificabil. Anemia este deosebit de marcată.

Evoluţia este progresivă şi severă cu apariţia IRC terminale în 5o% din cazuri în interval de 5 ani şi aproape în toate cazurile după 12-15 ani. Apariţia HTA precipită instalarea insuficienţei renale. Gravitatea GNMP este datorită faptului că leziunile determină o reducere foarte importantă şi progresivă a cîmpului de filtrare glomerulară. Mare parte din cazuri corespund noţiunii clasice de GN subacută evolutivă (mai ales dacă se adaugă semilune proliferative extracapilare).

Diagnostic diferenţial

1. GN proliferativă exudativă acută poststreptococică: aici însă depozitele sînt subepiteliale şi nu subendoteliale ca în GNMP.

2. GN membranoasă: aici lipsesc depozitele subendoteliale.

3. LED: celule LE, anticorpi antiADN; patognomonic: corpi hemotoxilinofili în microscopie optică la nivelul MB.

4. Pentru excluderea altor glomerulopatii secundare (sclerodermia, gamapatia monoclonală etc) este necesar examenul în microscopie electronică.

Tratament. Există o literatură enormă care dă rezultate terapeutice contradictorii, ineficiente sau chiar agravante: cortizonul şi imunodepresoarele, administrate izolat sau asociat. Indometacina administrată timp îndelungat ar ameliora

proteinuria, dar nu şi evoluţia peiorativă a bolii. Oarecare rezultate ar da asocierea indometacinei cu doze mici de ciclofosfamidă. Unii autori publică rezultate parţiale într-un procent de cazuri prin tratament heparinic asociat cu un antiagregant plachetar (dipiridamol - Persantin) şi cu ciclofosfamidă.

De notat că în GNM recidiva este aproape constantă pe rinichiul transplantat.

## V. GLOMERULONEFRITA MEMBRANOPROLIFERATIVĂ CU ALTERĂRI STRUCTURALE ALE MEMBRANEI BAZALE (GN cu depozite dense în structura MB)

Cadru nosologic. Este a doua formă distinctă, de GNMP, deosebită net de forma cu depozite subendoteliale prin faptul că, morfologic, este vorba de o leziune patognomonică: alterare a structurii biochimice a MB şi nu acumulare de complexe imune. Imunologic, hipocomplementemia se datoreşte exclusiv unei activări a căii interne a fracţiunii $C_3$. Clinic, se asociază în mod caracteristic cu lipodistrofie parţială (Pl.II, Fig. 4,530) Este rară (2% din GNC), apare la copil.

Histologic: leziuni proliferative mezangiale şi parietale (membranoase) însoţite de depozite granulare dense de $C_3$ în lamina densa din grosimea MB, conferind acesteia un aspect foarte particular "în panglică".

Etiopatogenie. Este necunoscută.

Hipocomplementemia determină o insuficientă eliminare a complexelor imune din SRH (insuficienţă de opsonizare) şi inducerea glomerulonefritei.

Este probabil ca alterarea complementului să fie răspunzătoare de o activare celulară anormală, ceea ce duce la o MB cu structură patologică.

Aspect clinic şi biologic. Boala se manifestă fie ca un sindrom nefrotic impur (1/3 din cazuri), fie ca un sindrom de GNA, fie ca o proteinurie descoperită întîmplător, de obicei asociată cu hematurie şi cilindrurie. In 30-50% din cazuri, bolnavii prezintă IRC în momentul descoperirii. Fracţiunea $C_3$ este scăzută. Deseori boala se descoperă cu ocazia unei infec-

ţii respiratorii sau streptococice.

Evoluţie-prognostic. Evoluţia este variabilă, de la remisiuni spontane, la forme cu episoade frecvente de GNA cu IRC care apare după ani de zile, necesitînd hemodialize. Această formă de GNMP este mai gravă decît forma cu depozite subendoteliale, mai ales cînd se adaogă semilune epiteliale. Recidiva constantă pe rinichiul transplantat sugerează existenţa unui factor umoral sau sistemic extrarenal, răspunzător de maladie.

Tratament.

Analog GNMP cu depozite subendoteliale.

## VI. GLOMERULONEFRITA PROLIFERATIV-EXUDATIVĂ DIFUZ POSTINFECTIOASĂ (GNPD)

Cadru nosologic. Este singura GN care posedă o entitate anatomoclinică bine definită. Pe de altă parte, pînă de curînd, în epoca în care nu se utiliza biopsia renală, aici se încadra fără discriminare orice sindrom de nefrită acută, indiferent dacă era sau nu prezent streptococul betahemolitic.

GNPD sau poststreptococică survine mai ales la copil, dar poate apare la orice vîrstă. Ea asociază tipic toate caracterele unei boli acute cu complexe imune: a) interval liber care separă infecţia streptococică de semnele renale; b) atingere glomerulo-nefritică acută: hematurie (+ proteinurie), sindrom edematos, HTA, insuficienţă renală acută moderată; c) prăbuşirea complementului seric (mai ales $C_3$) şi pozitivitatea frecventă a testelor care detectează complexele imune circulante; d) leziunea histologică : proliferare endocapilară, infiltrare cu polinucleare (exudaţie), depozite voluminoase, dispersate, mai ales extramembranare, conţinînd IgG şi $C_3$, sub care s-a putut demonstra prezenţa de antigeni streptococici; e) evoluţie favorabilă rapidă spre vindecare fără sechele.

Diagnostic.

Se bazează pe apariţia după 5-30 zile de la o angină streptococică, pe un fond de stare febrilă cu cefalee, paloare, dureri lombare, vărsături, - a unui sindrom complet nefritic acut, alcătuit din tetrada:

- edeme palide, moi, moderate, generalizate, vizibile mai ales la faţă;
- sindrom cardiovascular: HTA moderată, uneori cu complicaţii grave: astm cardiac, EPA, encefalopatie hipertensivă;
- sindrom urinar: oligurie (cu urini închise), hematurie (peste 1oo.ooo GR/ml urină), proteinurie (1-3 g/24 ore), cilindrurie (hematici, granulogi, hialini);
- sindrom de insuficienţă renală: hiperazotemie (uree o,8-1g5o/1, creatinemie 12-2o mg/1), exprimînd afectarea filtraţiei glomerulare (dar atingerea este de natură funcţională, pentru că ureea urinară este crescută; de asemenea ionograma este normală).

Alte date biologice: hipocomplementemie cvasi-constantă (8o-9o%); sindrom de retenţie hidrosodată cu hemodiluţie şi natriurie scăzută, traducînd un dezechilibru glomerulotubular; sindrom umoral inflamator: VSH, fibrinemie, globuline serice foarte crescute; polinucleoză; creşterea titrului ASLO; uneori CIVD.

Biopsia renală: nu este necesară în această formă, datele clinico-biologice fiind suficiente pentru diagnostic(Pl. II, fig.5, p.53o).

Diagnostic diferenţial. Probleme de diagnostic diferenţial sînt puţine în GNPD poststreptococică. Unele forme de GN prelungite sau cronice (mai ales GNMP), GN rapid progresivă nestreptococică, GN din colagenoze, din endocardita bacteriană subacută sau din sindromul Schönlein-Henoch se vor elimina fie prin contextul clinico-biologic, fie, mai ales prin biopsie renală. In pielonefrita acută lipseşte HTA, edemele, hematuria (sau este modestă); în schimb găsim leucociturie (pînă la piurie) şi bacteriurie. In nefroangioscleroza malignă predomină HTA cu diastolica ridicată şi gravă, afectare viscerală (FO, complicaţii cardiovasculare, cerebrale, uremie severă). In necroza tubulară acută (postabortum, septicemie) găsim: context anamnestic, hipotensiune, hematuria poate lipsi, edemele lipsesc.

Evoluţie. GNPD poststreptococică are evoluţie favorabilă, în 1o-15 zile simptomatologia regresînd după un episod de poliurie tranzitorie; dispar mai lent pe o perioadă de 3-

6, maxim 12 luni, proteinuria şi hematuria microscopică, după care urmează vindecarea fără sechele. La copil, evoluţie favorabilă în 8o-9o% din cazuri; la adult 6o-7o%.

Forme clinice atipice: a) forme fruste care pot trece neobservate şi se vindecă spontan în cîteva săptămîni; b) forme cu sindrom nefrotic totdeauna moderat; c) forme fără semne urinare, dar cu sindrom edematos şi cardiovascular intens; d) forme debutînd cu complicaţii (la copil): EPA, IC, comă, amauroză, stări convulsive; e) forme anurice: fie o anurie iniţială regresînd spontan în 2-3 zile, fie o oligoanurie cu evoluţie rapidă gravă (formele "maligne clasice").

Forme etiologice. In 6o-8o% din cazuri, GNA postinfecţioasă este streptococică: streptococul betahemolitic $A_{12}$, $A_4$. Rar alţi germeni. In ultimul timp a crescut incidenţa virozelor. Dar oricare ar fi agentul, există formare şi eliberare de complexe imune AgAc, care se depun pe capilare, unde declanşează fenomene inflamatorii.

Forme evolutive ale GNA postinfecţioase:

a) Forme cu evoluţie cronică: sînt excepţionale.

b) Formele rapid progresive (nefrita "malignă" sau GN subacută evolutivă): în cîteva săptămîni sau luni se instalează o insuficienţă renală gravă asociată cu sindrom nefrotic. Bioptic se găsesc leziuni proliferative a tuturor componentelor glomerulului (GN endo- şi extracapilare cu semilune difuze). Un tratament cu heparină, antiinflamatorii şi imunodepresoare pot uneori stabiliza GN şi apoi evoluţia spre IRC.

Aceeaşi formă, mai puţin gravă, comportă semilune în focare (3o-6o% din glomeruli). Tipul I (cu semilune în mai puţin de 3o% din glomeruli) se însoţeşte de sindrom nefrotic şi evoluează către remisiune parţială cu proteinurie reziduală; tipul II (semilune sub 6o% din glomeruli) evoluează cu sindrom nefritic acut şi ajunge la IRC pe o perioadă de 15-2o de ani.

Tratamentul GNA poststreptococice.

Precum am mai amintit, majoritatea cazurilor se vindecă spontan. Teoretic tratamentul ar trebui: a) să vindece sau să prevină accidentele acute; b) să împiedice evoluţia către cronicitate (extrem de dificil).

Tratament profilactic: orice infecţie streptococică va

fi tratată 2o de zile cu 1 mil. penicilină/zi, de preferat per os.

Tratamentul curativ. Nu există nici o medicaţie capabilă să influenţeze evoluţia procesului inflamator, ori rapiditatea vindecării, astfel că scopul terapiei este de a preveni şi vindeca complicaţiile. Constă din (vezi şi p. 524 ):

1. Repaos 6 săptămîni-12 luni; reluarea activităţii după 3-5 luni.

2. Dieta: a) reducerea sodiului la 2oo-3oo mg/zi şi reducerea lichidelor în caz de edeme; b) reducerea proteinelor în caz de hiperazotemie; c) HTA gravă cu insuficienţă cardiacă şi edem cerebral: cură de foame şi sete 2-3 zile, sau fructe proaspete, ceai, compot la cei care nu suportă această cură, apoi regim Kempner (orez, fructe, zahăr) (vezi p.121); d) forme cu oligoanurie şi insuficienţă renală accentuată: restricţie proteinică severă, lichide 4oo-5oo ml/zi, scoaterea fructelor şi legumelor care conţin potasiu, aport caloric din glucide şi lipide; e) în forma comună: regim echilibrat cu glucide, lipide, fructe, legume, proteine 1 g/kg/zi.

3. Penicilină 2o zile, 1 mil/24 ore, i.m. sau per os.

4. Asanarea focarelor (vezi p. 524 - )

5. Tratament antiinflamator: indometacin 2-3 mg/kg/zi, 3-6 luni, cu acţiune antiproteinurică (ar evita cronicizarea, după unii autori).

6. Heparină în formele grave, oligoanurice cu evoluţie subacută; are acţiune anticomplement şi combate CIVD (1-2 mg /kg/24 ore).

8. Imunodepresoare în formele proliferative.

9. Tratamentul complicaţiilor:

a) HTA: reserpină, alfametil-dopa, Clonidină.

b) EPA: Lanatosid C, Furosemid, Raunervil.

c) Edem cerebral acut: sîngerare (5oo ml); glucoză 4o% loo ml i.v. + xilină 1% lo ml + raunervil 1-4 fiole/zi (sau Hipopresol, Clonidină, Diazoxid), luminal o,lo-o,4o g i.m., clorpromazină 25-5o mg x 1-2 i.v.;

d) Insuficienţă renală acută: hemodializă (vezi IRA).

Regulă generală: orice bolnav cu GNA necesită o suprave-

ghere regulată şi prelungită, clinică şi biologică, timp de cel puţin un an: poate apare o recidivă, mai ales hematurică şi proteinurică. Aceste două semne pot să persiste sau să reapară după un an.

## VII. GLOMERULONEFRITA PROLIFERATIVĂ EXTRACAPILARĂ IDIOPATICĂ CU EVOLUTIE RAPIDĂ

(GN idiopatică rapid progresivă. GNI cu semilune epiteliale peste 60% din glomeruli)

Cadru nosologic. GNPEI poate apare în unele GNP (GN proliferativă postinfecţioasă, GN membranoproliferativă) şi în unele GN secundare (sd. Goodpasture, boala Schönlein-Henoch, LED) şi se caracterizează printr-o marcată proliferare extracapilară cu formare de semilune epiteliale segmentare sau circumferenţiale, în majoritatea glomerulilor compresînd flocusul şi obliterînd spaţiul urinar. Se întîlneşte în 5% din GN primitive (o formă secundară poate apare postinfecţios: vezi capitolul precedent). Lezional, ar fi de asemenea tipice soluţiile de continuitate de la nivelul MB, prin care fibrina trece în spaţiul de filtrare (Planşa II, fig.6, p.530).

Etiopatogenie. Inductorii proliferărilor epiteliale semilunare ar fi depunerile de fibrină, care sînt constante, demonstrînd un mecanism de CIVD. Inconstant apar depozite granulare de IgG şi $C_3$ şi lineare de IgG. Cadrul nosologic al bolii rămîne cel histologic, etiopatogenia fiind neclară. Apare mai ales la vîrste înaintate.

Clinico-biologic, GNPEI se manifestă ca un sindrom nefritic acut complet, de unde confuzia cu GNA poststreptococică, mai ales că poate fi precedată de un episod inflamator acut al căilor aeriene superioare.

Evoluţia se face cu oligoanurie rapid instalată şi insuficienţă renală severă cu evoluţie precipitată. Prognosticul este deci grav.

Diagnostic diferenţial. Se face cu GNA poststreptococică şi cu GNMP idiopatică sau din LED, pe baza normalităţii constante în plasmă a fracţiunilor complementului şi a factorului nefritic. Contextul clinic şi biologic permite diferenţierea de GN din: PAN, LED, Schönlein-Henoch etc. Uneori

însă numai microscopia electronică poate tranșa diagnosticul.

Tratament. S-au încercat, cu rezultate într-un număr de cazuri: a) corticoizi și/sau imunodepresoare; b) tratament anticoagulant și/sau antiagregante plachetare (în ipoteza unui mecanism de CIVD); c) cocktail "eroic" din 4 droguri: PDN (4o $mg/m^2$/zi apoi reducere progresivă la 1o-2o mg) + ciclofosfamidă (3 mg/kg/zi) + Heparină s.c. + Persantin (6oo mg/zi la adult).

## VIII. GLOMERULONEFRITA PROLIFERATIVĂ IN FOCARE ȘI SEGMENTARĂ CU DEPOZITE MEZANGIALE DIFUZE (Boala lui Berger)

Cadru nosologic. Afecțiunea a fost individualizată prin studiul sistematic în imunofluorescență, care găsește depozite mezangiale de IgA (și $C_3$) în toți glomerulii. Constituie aproximativ 2o% din GNC primitive. Apare înainte de 4o de ani, de obicei între 1o-3o ani (Planșa II, fig. 7, p. 53o).

Etiopatogenie. Sediul mezangial și tipul de Ig ce se depune (IgA) deosebește boala Berger de alte GN. IgA este semnificativ crescută în ser în 6o% din cazuri, iar complementul este normal. Mecanismul patogenic este necunoscut: este vorba de complexe imune circulante care se depun în mezangiu sau un Ac se leagă de un Ag mezangial?

Clinic, boala Berger se manifestă monosimptomatic: hematurie recidivantă de obicei macroscopică. Diferențierea diagnostică cu alte afecțiuni hematurice se face pe baza contextului clinic și biologic. Creșterea IgA seric este un bun criteriu, în absența examenului în microscopie electronică. In formele cu microhematurie (2o%) se poate asocia o proteinurie în general de 1-2 g/24 ore, dar poate să se ajungă uneori pînă la un sindrom nefrotic.

Evoluție. Macrohematuria recidivează ani de zile, la distanțe de zile sau ani. Poate evolua lent și tîrziu (după 2o de ani în 5o% din cazuri) către insuficiență renală. Cazurile cu sindrom nefrotic au evoluție gravă.

Tratament. Abținere terapeutică, avînd în vedere îndelungata latență și toleranță. Corticoizii și imunodepresive-

le s-au dovedit ineficace. Puseele macrohematurice regresează spontan, astfel că nu vor fi tratate cu "coagulante", gest terapeutic "practicat cu incredibilă frecvenţă şi ingenuitate". Inutile sînt de asemenea antibioticele şi amigdalectomia.

## SINDROMUL DE GLOMERULONEFRITĂ HEMATURICĂ RECIDIVANTĂ

Este definit printr-o hematurie recidivantă, de obicei macroscopică - fapt care atrage atenţia bolnavului- fie microscopică, astfel că GN este descoperită la un examen fortuit. Reprezintă 15-20% din GN primitive.

Clinic. Se caracterizează prin: a) hematurie macroscopică repetitivă cu durata de 24-72 ore şi b) asocierea cu un focar infecţios (rinofaringită, amigdalită, traheobronşită, gastroenterită etc.); hematuria survine de obicei în cursul episodului infecţios (vechea "nefrită în focare"); trei semne negative: absenţa HTA, a edemelor şi a semnelor urologice.

Biologic: cilindri hematici în puseu, uneori microhematurie între puseele macrohematurice, proteinurie absentă sau discretă (o,1o-o,5o g/24 ore); funcţia renală de obicei strict normală. ASLO şi complementul seric normale. Nivelul seric de IgA este crescut în 2/3 din cazuri.

Astfel, în sindromul de GN hematurică recidivantă, Şcoala franceză încearcă să înglobeze, pentru raţiuni practice, clinice, două din glomerulopatiile amintite: 1)-GN proliferativă mezangială în focare şi segmentară cu depozite de IgA (boala Berger): evoluţia este îndelungată, în medie 1o-15 ani, în ciuda cronicităţii obstinante.

2)- unele cazuri de GN proliferativă extracapilară idiopatică, numită şi GN mezangială difuză şi globală, comportînd semilune de proliferare celulară epiteliale, glomerulare şi capsulare, în 1o-3o% de glomeruli; depozitele conţin aici în general predominent IgG şi fibrină, dar şi IgA. Evoluţia este mai defavorabilă: IRC apare în 7-1o ani;

3)- dar, în unele cazuri de hematurie recurentă nu se găsesc decît leziuni mezangiale minime (creşterea substanţei

fundamentale şi discretă hiperplazie a celulelor mezangiale).

Diagnostic diferenţial. Trebuiesc eliminate toate hematuriile: a) de cauză locală (medicale şi chirurgicale) sau b) generală: sindroame hemoragice vasculare (sd. Schönlein-Henoch. sd. Rendu Osler, pur renal), plachetare (boala Werlhof) sau coagulopatii (CIVD, hemofilie); de asemenea hematuria din colagenoze.

De asemenea se vor elimina hematuriile recurente benigne familiale în care există contest genetic şi lipseşte apariţia intrainfecţioasă a hematuriei.

Tratament: identificarea focarului de infecţie şi tratarea energică şi promptă cu antibiotice; amigdalectomie numai dacă există filiaţie cronologică certă amigdalită-hematurie. Nu se vor prescrie nici restricţii dietetice, nici limitarea activităţii profesionale şi fizice. In funcţie de tipul leziunii:

- în caz de leziuni mezangiale minime: nici un medicament în administrare sistematică;
- în caz de proliferare mezangială importantă cu proliferare extracapilară şi depozite de fibrină: antiinflamatorii;
- dacă la biopsii repetate, proliferarea este evolutivă: antiinflamatorii + imunodepresor;
- în caz de asociere cu leziuni vasculare importante: Persantin; se vor suspenda eventualele anticoncepţionale.

## CONCLUZII

Pînă de curînd, relativ uşor de individualizat pe bază clinică şi biologică, în cadrul clasificării lui Volhard şi Fahr, actualmente diagnosticul glomerulopatiilor a devenit deosebit de pretenţios şi practic, accesibil numai unor laboratoare cu înaltă dotare. In adevăr, individualizarea GN necesită biopsie renală sistematică şi deseori iterativă, microscopie optică, electronică şi în imunofluorescenţă.

Evident, aceste superexaminări permit o mai adecvată urmărire a evoluţiei şi un tratament etiopatogenic mai ţintit al GN. Din păcate însă, ultimul ţel este în mare parte teoretic. Pe de altă parte, rafinamentul electronic şi imunofluorescent lasă un procent de 25% de GN care nu pot fi încadra-

te în nici o casetă clasificativă.

In practică, şi la nivelul posibilităţilor curente de laborator (inclusiv, eventual microscopie optică şi unele examene imunologice, cel puţin serice), o sistematizare grosso modo, utilă în clinică poate fi următoarea:

1 - sindromul nefritic acut corespunde cel mai frecvent GNA poststreptococice, care poate fi perfect diagnosticată fără biopsie renală;

2 - sindromul nefrotic pur (fără hematurie sau cu microhematurie tranzitorie) poate fi recunoscut clinic şi tratat în bune condiţiuni; numai cazurile rezistente la PDN necesită biopsie renală;

3 - sindromul de GN hematurică recidivantă este şi el uşor de recunoscut pe baza apariţiei şi repetării intrainfecţioase a macrohematuriei tranzitorii, ca monosimptom; biopsia renală este necesară în caz de absenţa creşterii semnificative a IgA serice;

4 - dar în GN persistente sau prelungite individualizarea nu este posibilă decît prin biopsie renală (GNM, GNMP, GNPEI); deşi aceste cazuri ajung de obicei la IRC şi hemodializă, totuşi nuanţele morfologice şi de imunofluorescenţă pot permite unele speranţe terapeutice, mai mult sau mai puţin particularizate.

## PIELONEFRITELE

Definiţie. Pielonefritele (PN) sînt inflamaţii bacteriene, în focare, nespecifice, care ating întîi interstiţiul renal (de aici termenul sinonim de nefrită interstiţială) şi secundar tubii, vasele şi glomerulii. Facultativă este atingerea bazinetului (deşi intră în definiţia bolii) şi a căilor urinare excretorii.

Practic, nu este posibilă o delimitare între o PN şi o infecţie a căilor urinare; din acest motiv orice infecţie urinară trebuie tratată ca o PN (Reubi).

Etiologie. PN este cea mai frecventă nefropatie şi cea mai frecventă cauză de insuficienţă renală. S-a spus despre PN că este "aproape un etern feminin". Există trei vîrfuri

ale frecvenţei maxime: sugar şi copii (fetiţe); femei la vîrsta activă; vîrstnici cu tulburări urinare obstructive. PN este o complicaţie tipică a diabetului şi sarcinii. Deseori este cauză de HTA. Anticoncepţionalele agravează PN sau o condiţionează la femeile predispuse la infecţii urinare.

Există PN hematogene sau primitive şi PN ascendente sau secundare, (denumite şi obstructive). Clinic se disting forme acute şi cronice. Dar este deseori dificil de făcut distincţie între o PN veritabil acută şi un puseu acut într-o PN cronică ignorată.

## PIELONEFRITA ACUTA

Diagnostic.

a) Clinic: frisoane, febră înaltă, cefalee, vărsături, dureri lombare uni- sau bilaterale continui cu exacerbări la micţiune, iradiind genital, abdominal, uneori în umăr; loje renale foarte sensibile la palpare; micţiuni frecvente şi dureroase.

b) Biologic: leucociturie, pînă la piurie (cu sau fără hematurie şi proteinurie), cilindri leucocitari; uroculturi pozitive: peste 100.000 germeni/ml urină; hiperleucocitoză cu neutrofilie; VSH foarte crescut; anemie normocromă precoce; hiperazotemie moderată.

Diagnostic etiologic: a) va preciza germenul (Colibacil, Enterococ, Klebsiella, Proteus, Pseudomonas, Stafilococ auriu); b) va evidenţia sau exclude o afecţiune urologică predispozantă sau ginecologică.

Evoluţie. Depinde de tratament: un tratament inadecvat sau incomplet duce la cronicizare; ineficienţa unei terapii corecte indică un factor predispozant sau o anomalie urologică. Unele cazuri rare pot evolua către IRA, pionefroză sau abces perinefretic.

Vindecare înseamnă: negativare bacteriologică a urinei (verificat prin examene repetate), fără leucocite, fără bacterii, fără proteinurie; absenţa febrei şi leucocitozei; VSH şi clearance-ul creatininei normale.

Tratamentul are trei obiective: combaterea infecţiei, eliminarea factorilor predispozanţi, tratarea insuficienţei

renale eventuale.

a) Tratamentul infecţiei renale este chimioterapic sau antibiotic în funcţie de: a) antibiogramă; b) gravitatea atingerii parenchimatoase şi natura germenului; c) eficienţa clinico-biologică; d) toleranţa bolnavului.

1) In principiu, după Şcoala germană, se vor da doze mari timp de 2-3 săptămîni, de ampicilină (3-4 g/zi), Carbenicilină (în caz de pseudomonas aeruginosa), tetraciclină (1,5-2 g/zi), gentamicină (de elecţie contra proteusului) 40-80 mg x 4/zi. Alte medicaţii: acidul nalidixic (Negram) (cp de 500 mg) 4 g/zi; nitrofurantoin (Furadantin cp de 100 mg) 300-500 mg/zi; penicilină G minimum 10 mil/zi; meticilin (în caz de stafilococ auriu) 4-6 g/zi i.m.; eritromicină (stafilococ auriu) 1-2 g/24 ore; vibramicin 100-200 mg/zi; 2) autorii francezi preferă în ordine: ampicilina, tetraciclinele, cotrimoxazol (3 cp la 8 ore, iar după 48 ore de afebrilitate 2 cp la 12 ore). S-a recomandat asocierea: penicilină G (4 mil. U/zi) + meticilină (4 g/zi), sau meticilină (4 g/zi) + ampicilină (4 g/zi) în caz de germeni gram-negativi foarte rezistenţi. Formele grave se vor trata în primele zile parenteral, eventual în perfuzie.

Tratamentul se va începe înainte de a avea rezultatul antibiogramei, cu ampicilină sau eventual o tetraciclină (de ex. vibramicin). Dacă efectul este favorabil, tratamentul va fi continuat 15 zile. In caz de eşec, se alege altă medicaţie. Durata tratamentului: 15-30-45 zile.

Dacă urinile nu se pot steriliza în 3 săptămîni, se va proceda în continuare ca într-o pielonefrită cronică. In peste 1/3 din cazuri există recută.

Eficienţa tratamentului se va aprecia cel mai curînd 3-4 zile de la întreruperea antibioticului, dar cel mai bine la 10 zile (dispariţia germenilor şi a leucocituriei). Apoi control lunar timp de 3 luni, apoi la 6 şi la 12 luni.

b) Tratamentul factorilor predispozanţi: factori urologici, ginecologici, diabet, eliminarea anticoncepţionalelor.

c) Tratamentul insuficienţei renale

d) In faza acută: antalgice lichide abundente fără restricţii în proteine şi NaCl.

# PIELONEFRITELE CRONICE

(şi sclerozele interstiţiale)

Este cea mai frecventă nefropatie, fiind găsită în 4-8% din toate autopsiile.

Histopatologic. Macroscopic, cel mai des întîlnim rinichi mici boselaţi. Microscopic, infiltraţie interstiţială difuză de tip radiar care duce la distrugerea elementelor nobile (mai ales tubii) şi înlocuirea lor cu ţesut conjunctiv. Glomerulii, la început strangulaţi de procesul fibros, ulterior se vor hialiniza. Este tipul "destructiv" al PN cronice. Există şi o formă "sclerozantă", mai rară, în care elementele nobile păstrează o integritate relativă, în ciuda unei fibroze interstiţiale intense.

Etiologie şi patogenie.

a) Infecţia: urocultura este pozitivă în 8o-9o% din cazuri, iar în 5o% există mai mult de un agent microbian; germenii cei mai frecvenţi: Escherichia Coli, Proteus, pseudomonas, stafilococul auriu, Klebsiella. PNC se poate instala după o PN acută sau se poate dezvolta insidios. In primul caz este vorba de bolnavi netrataţi suficient. In aceste condiţii, plecînd de la bacterii, se dezvoltă forme "L" sau protoplaste care, fiind refractare la antibiotice, întreţin infecţia indefinit.

Modul de infecţie poate fi ascendent (B/F = 2/1) sau hematogen (F/B = 2/1).

b). Factori predispunînd la infecţie: 1. factori locali: toate cauzele de stază urinară şi toate cauzele care pot provoca infecţia vezicii urinare; 2. HTA; 3. diabetul zaharat (PN de 5-1o ori mai frecventă la diabetici).

c) Factori toxici: analgezice pe bază de fenacetină dau PN cronică hematogenă, dar imperfect demonstrat; morfinomania.

d) Fenomene imunologice, care crează un proces autoîntreţinut, prin antigenii bacteriei care persistă mult timp în rinichi după eradicarea germenilor vii. Se ajunge astfel la scleroză.

Tablou clinic. Este foarte polimorf, de la forme latente,

la care primul semn îl constituie uremia terminală, pînă la forma exudativă, care se prezintă ca o suită neîntreruptă de PN acute recidivînd mereu în cursul anilor.

a) Semne urinare: leucociturie (discretă şi intermitentă în formele hematogene) pînă la piurie; cilindri (cu incluziuni leucocitare); microhematurie intermitentă (există însă o formă pur hematurică); urocultură pozitivă în 80% din cazuri: bacteriuria trebuie să depăşească 100.000/ml urină.

b) Semne vezicale şi ureterale: disurie, polakiurie, tenesme (însoţesc formele ascendente şi obstructive).

c) Semne renale: dureri lombare (spontane sau la palpare); poliurie cu hipostenurie (mai precoce ca în GN difuză); clearance-urile la inulină şi PAH patologice; examenul radiologic găseşte: a) atrofie renală (diminuarea volumului rinichilor, adesea inegal, cu conture boselate); b) modificări pielocaliceale: hidronefroză, ştergerea şi deformarea calicelor "în măciucă" sau "în ciupercă" cu scurtarea tijei, amputaţia şi calcificarea papilelor, litiază primară sau secundară.

d) Semne cardio-vasculare: HTA moderată, frecventă, la un stadiu avansat cu HVS, cefalee.

e) Semne generale: febră, leucocitoză neutrofilă, anemie (frecventă şi precoce), VSH accelerat, greţuri, vărsături, slăbire, pigmentare cutanată, oboseală marcată (poate fi primul semn al unei forme hematogene).

Diagnostic pozitiv. Se bazează pe: anamneză de pusee repetate de pielonefrită acută în antecedente (pentru unele cazuri); leucociturie cu bacteriurie peste 100.000 germeni pe ml urină; anemie precoce; poliurie cu hipostenurie (D.U. 1002-1005); hiperazotemie bine tolerată clinic. Ne vom gîndi la PNC în prezenţa unei anemii de origine neclară, cefalei rebele, a unei oboseli neexplicate, a unei uremii relativ mari, dar paucisimptomatică.

Diagnostic diferenţial. Este dificil cînd afecţiunea nu se prezintă cu tabloul complet, ci sub masca unor semne predominente. Eventualităţi:

1. Afecţiunea se prezintă ca o pielocistită. Aici argumente pentru atingerea renală sînt: existenţa unei proteinurii dozabile, cilindri leucocitari, reducerea funcţiei renale

(creatinina, clearance-ul la inulină).

2. Pielonefrită fără leucociturie. Pledează pentru PNC prezența unei bacteriurii semnificative, patogene; o deficiență funcțională renală mergînd pînă la azotemie; examenele urografice; abuz de analgezice în antecedente; simptomele generale: oboseală, anemie, cefalee, VSH crescut; biopsia renală (rinichiul plasmocitomului pretează clinic la confuzie cu PNC.

3. Forma hematurică: vor fi eliminate pe baza examenelor urologice și bioptice: tumori renale sau vezicale, tbc. renal, rinichi polichistic, GN cu hematurie recidivantă, sd. hemoragice( boala Werlhof, hemofilie, Rendu-Osler).

4. Formele avansate însoțite de proteinurie, HTA, azotemie, pot fi confundate cu GND cronică și nefroangioscleroza.

- GND: proteinuria și HTA sînt mai nete, prevalează asupra leucocituriei, există deseori edeme, nu există fenomene vezicale sau febră; anemia este tardivă și nu precoce, bacteriurie negativă; poliurie tardivă în stadiul de scleroză renală.

- Nefroangioscleroza: HTA pe primul plan și gravă, mai ales minima, cu afectare precoce a ventriculului stîng și a fundului de ochi. Nu există leucociturie sau este discretă.

Evoluție și prognostic. Este vorba de o afecțiune progresivă care nu se vindecă și sfîrgește adesea în insuficiență renală. Dar între debutul bolii și deces trec zeci de ani și bolnavul poate sfîrgi între timp de o altă afecțiune înainte ca IRC să devină manifestă. Multe din pielonefritele adultului își au debutul (imposibil de precizat, necunoscut) în copilărie, aceasta cu atît mai mult cu cît uneori PNC evoluează tăcut, tot timpul fără febră sau dureri renale.

Tratamentul este dificil. Antibioticele asigură o vindecare stabilă doar în o treime din cazuri, aceasta pentru că aproape totdeauna există cauze locale care favorizează fixarea germenilor, rinichiul normal neoferind condiții prielnice infecției. Tratamentul are drept scop: suprimarea cazurilor favorizînd infecția, asigurarea unei dezinfectări pe cît posibil complete, corectarea complicațiilor.

a) Detectarea şi eliminarea cauzelor favorizînd infecţia: a) locale: uropatie (de origine prostatică, vezicală, ureterală, uretrală), reflux vezico-uretral; b) generale: diabet (dă stază vezicală), carenţa în potasiu, abuzul de medicamente (laxative, analgezice, corticosteroizi, morfinomanie), contraceptive orale; focare de infecţii, colopatii, colecistopatii.

b) Dezinfectarea. De cele mai multe ori intervin germeni Gram-negativi (Proteus, Enterobacter, Klebsiella, Pseudomonas) sau coci Gram-pozitivi în 1o-15% din cazuri, uneori floră mixtă. Se pot administra: ampicilină (4 x o,5 g/zi), tetraciclină (1-1,5 g/zi), doxiciclină (2oo mg, apoi 1oo mg/zi), cotrimoxazol (2 x 2 cp/zi); cefalexină (4 x o,5 g/zi), acid nalidixic (Negram 4 x 1 g/zi), carindacilină în infecţii cu Proteus sau Pseudomonas (4 x o,5-1 g/zi).

In privinţa duratei tratamentului există două opinii: a) tratament de lungă durată (luni, ani), chiar cu urini sterile); b) tratament numai al puseelor. Rezultatele, după Şcoala germană, sînt similare.

A. Schema de tratament a lui Reubi (1972): dacă antibioticul este bine tolerat se administrează 3-4 săptămîni; apoi cura se întrerupe şi după 1o-15 zile se face urocultură; de obicei nu este suficientă o singură cură, ci trebuiesc mai multe cure de 3-4 săptămîni pînă la sterilizarea urinei; în cazurile rebele trebuie continuat indefinit mărind intervalul dintre cure căci, deşi bacteriuria şi leucocituria persistă, starea generală se ameliorează, clearance-urile nu se modifică. In caz de insuficienţă renală, antibioticele şi dozele se vor indica în funcţie de gradul de insuficienţă renală.

B. Schema Şcolii germane (Losse 1977): 1. tratament cu un antibiotic în doze mari în funcţie de antibiogramă (vezi PN acute); 2. după sterilizarea urinilor, profilaxia recidivelor mai multe luni (aproximativ 6 luni) cu Negram 1-2 g/zi, Nitrofurantoin 1oo mg/zi, Trimetoprim+Sulfametoxazol (Bactrim, Biseptol, Septrin): 2 x 1 tb/zi; apoi controale la 6-8 săptămîni încă 6 luni; în caz de recidivă (bacteriurie), se va relua tratamentul ca pentru exacerbările acute, timp de 3-6 săptămîni cu un antibiotic puternic.

C. Schema Şcolii franceze (Fabre, 1978): 1. antibiotic 6 săptămîni; 2. uroculturi semicantitative prelevate în mijlocul micţiunii, după 1, 2 şi 4 săptămîni de tratament; dacă sînt pozitive, se va schimba antibioticul în funcţie de antibiogramă; 3. uroculturi de control 1 săptămînă după sfîrşitul tratamentului, apoi după 1, 2, 3, 6 şi 12 luni. Dacă vindecarea se menţine, culturi tot la 6 luni timp de 5 ani. 4. In caz de recidivă (confirmată prin două uroculturi!) se reia o cură de 3-6 săptămîni cu un alt antibiotic, în funcţie de antibiogramă. 5. O PN recidivînd sub un an după 3 episoade bine tratate, are puţine şanse de vindecare stabilă; ne vom limita la cure de 2-3 săptămîni repetate la intervale scurte. 6. Pentru bolnavii cu pusee acute numeroase se poate prescrie un tratament profilactic permanent cu nitrofurantoină sau cotrimoxazol (vezi PN acută).

Stimularea rezistenţei generale la infecţii: repaos, cure termale, suprimarea conflictelor psihologice; gamaglobulinele au efecte îndoielnice.

c) Corectarea complicaţiilor implică: 1. tratarea insuficienţei renale cronice (vezi p. 595) şi indicarea antibioticului şi a dozelor în funcţie de clearance-ul creatininei; nu se va corecta o acidoză decît dacă este extremă; azotemia se poate influenţa uneori cu perfuzii de ClNa 1-2,5 g%; 2. HTA: nu se va da regim fără sare (bolnavii cu PNC au tendinţă la pierdere de Na); atenţie la administrarea de diuretice (pierderea de Na): se vor da în doze moderate; în rest: reserpină, alfametildopa, clonidină, hidrazinoftalazine, guanetidină; în caz de PN atrofiantă cu HTA - nefrectomie; 3. anemie (sub 4 g%): transfuzii de hematii spălate (vezi p. 305 ); 4. vărsături: clorpromazină; 5. cefalee: greu de combătut; atenţie la abuzul de analgetice (agravant în PN); diminuă de obicei odată cu vărsăturile; pot răspunde la tratamentul hipotensor; cînd sînt migrenoide: derivaţi de secară cornută (Hydergin, DH-Ergotoxin).

Tratamentul dietetic. O PN fără semne de IRC, nici tulburări electrolitice, nu necesită nici un tratament dietetic. Prescrierea de regim hiposodat şi hipoproteic este un nonsens. Intr-un stadiu mai avansat: 1. în caz de azotemie: se limitează

C. Schema Şcolii franceze (Fabre, 1978): 1. antibiotic 6 săptămîni; 2. uroculturi semicantitative prelevate în mijlocul micţiunii, după 1, 2 şi 4 săptămîni de tratament; dacă sînt pozitive, se va schimba antibioticul în funcţie de antibiogramă; 3. uroculturi de control 1 săptămînă după sfîrşitul tratamentului, apoi după 1, 2, 3, 6 şi 12 luni. Dacă vindecarea se menţine, culturi tot la 6 luni timp de 5 ani. 4. In caz de recidivă (confirmată prin două uroculturi!) se reia o cură de 3-6 săptămîni cu un alt antibiotic, în funcţie de antibiogramă. 5. O PN recidivînd sub un an după 3 episoade bine tratate, are puţine şanse de vindecare stabilă; ne vom limita la cure de 2-3 săptămîni repetate la intervale scurte. 6. Pentru bolnavii cu pusee acute numeroase se poate prescrie un tratament profilactic permanent cu nitrofurantoină sau cotrimoxazol (vezi PN acută).

Stimularea rezistenţei generale la infecţii: repaos, cure termale, suprimarea conflictelor psihologice; gamaglobulinele au efecte îndoielnice.

c) Corectarea complicaţiilor implică: 1. tratarea insuficienţei renale cronice (vezi p. 595) şi indicarea antibioticului şi a dozelor în funcţie de clearance-ul creatininei; nu se va corecta o acidoză decît dacă este extremă; azotemia se poate influenţa uneori cu perfuzii de ClNa 1-2,5 g%; 2. HTA: nu se va da regim fără sare (bolnavii cu PNC au tendinţă la pierdere de Na); atenţie la administrarea de diuretice (pierderea de Na): se vor da în doze moderate; în rest: reserpină, alfametildopa, clonidină, hidrazinoftalazine, guanetidină; în caz de PN atrofiantă cu HTA - nefrectomie; 3. anemie (sub 4 g%): transfuzii de hematii spălate (vezi p. 305 ); 4. vărsături: clorpromazină; 5. cefalee: greu de combătut; atenţie la abuzul de analgetice (agravant în PN); diminuă de obicei odată cu vărsăturile; pot răspunde la tratamentul hipotensor; cînd sînt migrenoide: derivaţi de secară cornută (Hydergin, DH-Ergotoxin).

Tratamentul dietetic. O PN fără semne de IRC, nici tulburări electrolitice, nu necesită nici un tratament dietetic. Prescrierea de regim hiposodat şi hipoproteic este un nonsens. Intr-un stadiu mai avansat: 1. în caz de azotemie: se limitează

proteinele; 2. în caz de tulburări tubulare (nefrita prin pierdere de sare): aport suplimentar de NaCl sau KCl.

Tratament chirurgical: a) nefrectomie în caz de afectare gravă (clinică şi biologică) unilaterală, cu rinichi restant indemn; b) corectarea chirurgicală a unei obstrucţii pe căile urinare.

## NEFROPATIILE VASCULARE

Afecţiunile vaselor renale pot fi:

a) primitive, cu localizare predominentă la nivelul vaselor mari; obişnuit unilaterale, ele determină: 1. fie o HTA (renovasculară), cînd leziunea produce o ischemie cronică a parenchimului renal (arteriopatiile renale obstructive cronice); 2) fie infarct renal în cazurile în care ischemia este acută;

b) în cadrul unei boli vasculare generale: HTA, ATS, sclerodermie, PAN, granulomatoza Wegener, microangiopatia trombocitopenică Moschowitz, neurofibromatoza renovasculară, angionefropatia postpartum etc.; leziunile afectează difuz arterele mici intrarenale (arteriolele), sînt de tip hialinonecrotic- sclerogen (nefroangioscleroze), producînd hipertensiune arterială, iar prin caracterul lor bilateral duc la insuficienţă renală cronică progresivă.

Un loc aparte îl ocupă necroza corticală bilaterală a rinichilor, caracterizată prin distrugerea tuturor structurilor renale de la nivelul corticalei ambilor rinichi, mecanismul patogenic fiind probabil vasoconstricţie la nivelul vaselor renale sau CIVD în urma leziunilor capilarelor glomerulare produse de diverşi agenţi toxici.

### ARTERIOPATIILE RENALE OBSTRUCTIVE CRONICE (AROC)

Frecvent generatoare de HTA diastolică (HTA renovasculară), AROC trebuiesc căutate sistematic în orice HTA neclarificată. Leziunile care pot produce HTRV sînt: stenoza arterei renale şi mai rar tromboza arterei renale, anevrismul arterei renale, fistula arteriovenoasă renală, stenoza posttraumatică

a arterei renale.

## Stenoza arterei renale

Ocluzie incompletă a uneia sau a ambelor artere renale, se găsește la originea unei HTA în 5-10% din cazuri, fiind generată de hiperproducția de renină cu activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron de către rinichiul ischemiat.

Cauza cea mai frecventă o constituie la vîrstnici ateroscleroza (întîlnită la necropsie la 49% din normotensivi și 77% din hipertensivi), iar la tineri hiperplazia fibromusculară (fibroza intimei, a mediei, subadventicială, hiperplazia fibromusculară adevărată). Cauze rare: stenoza congenitală, compresiuni (tumoră), embolii sau tromboze incomplete, arterite, neurofibromatoza renovasculară.

Diagnosticul HTA renovasculare

a) Orientative clinic sînt: instalarea HTA la vîrsta din afara limitelor obișnuite ale HTA esențiale (sub 30 și peste 50 ani); absența AHC de HTA; debutul brutal și recent al HTA sau agravarea subită a unei HTA benigne; absența perioadelor de HTA oscilantă; TA diastolică de la început mare; cifre tensionale "fixate", rezistente la tratament; tendința la hipotensiune sistolică ortostatică (în contrast cu HTA esențială); instalarea foarte rapidă a semnelor de visceralizare extrarenală severă (FO, accidente cerebrale, ECG), cu lipsa semnelor de afectare renală ("rinichi protejat"); prezența unui suflu sistolic abdominal.

Există însă stenoze de arteră renală fără HTA, astfel că precizarea diagnosticului de HTRV presupune atît evidențierea leziunii obstructive, cît și demonstrarea rolului ei în geneza HTA la cazul respectiv.

b) Examene paraclinice:

1. Examene uzuale: FO, ECG, sumar urină, investigație funcțională renală;

2. Teste de precizare diagnostică:

Urografia minutată depistează, cu o tehnică foarte corectă, 80% din stenozele unilaterale. Modificări: a) morfologic: asimetria de dimensiuni - rinichiul ischemiat mai mic cu cel puțin 1 cm pe diametrul longitudinal -, ancoșe ale con-

turului renal - cicatrice postischemică -, mătănii ureterale; b) funcţional (de partea rinichiului ischemiat): apariţia întîrziată a nefrogramei (normal la 1 min), eliminare întîrziată a substanţei de contrast în bazinet; întîrzierea dispariţiei nefrogramei ; opacifierea mai bună a bazinetului ischemic (pe filmele mai tardive): "imagine prea frumoasă"; opacifiere persistent mai slabă a pielogramei; întîrziere de evacuare a bazinetului; gracilitate pielocaliceală; rinichi mut funcţional (ischemie extremă);

Arteriografia renală demonstrează existenţa leziunii ischemiante şi precizează localizarea şi tipul.

Determinarea directă (dozajul) reninei şi angiotensinei în sîngele periferic (nespecific, se observă şi în nefropatiile parenchimatoase hipertensive) este laborioasă ca tehnică şi aduce deseori rezultate fals negative;

Testul perfuziei de angiotensină exogenă (test Kaplan-Silah) prin determinarea rezistenţei la angiotensină, apreciază indirect "concentraţiile relative" ale angiotensinemiei, în raport nu necesităţile de moment ale organismului. Testul are valoare diagnostică după demonstrarea stenozei arterei renale şi excluderea oricărei alte cauze de hiperangiotensinemie.

Următoarele teste sînt necesare pentru demonstrarea rolului leziunii stenozante în geneza HTA:

a) dozarea separată a activităţii reninei sau angiotensinei în cele două vene renale - foarte dificil de realizat tehnic;

b) studiul separat al funcţiei celor 2 rinichi (testul Howard-White) evaluează indirect excesul de renină-angiotensină într-un rinichi, prin efectele sale fiziologice asupra reabsorbţiei sodiului şi apei. Presupune compararea volumelor de urină şi a concentraţiilor urinare de Na ale celor 2 rinichi prelevate pe catetere ureterale etanşe. Dacă de partea stenozată debitul urinar este mai mic cu 50% şi concentraţia de Na mai mică cu 15% comparativ cu valorile controlaterale, HTA este probabil renovasculară.

Testul modificat de Rappaport: se raportează concentraţiile sodiului faţă de concentraţiile creatininei:

$$\frac{U_{cr}(dr) \times U_{Na}(stg)}{U_{cr}(stg) \times U_{Na}(dr)}$$

Normal raportul este 1,o (o,65-1,5o). Ischemia rinichiului dr. crește raportul peste 2, cea a rinichiului stg. îl scade sub o,5.

Testul este indicat cînd urografia și dozările angiotensinei sînt neconcludente.

Diagnosticul diferențial: vezi diagnosticul diferențial al HTA.

Complicațiile sînt ale HTA în general (vezi HTA); de asemenea sînt posibile complicații vasculare locale: tromboza renală cu sau fără infarct, ruptura unui anevrism, disecția localizată a arterei renale.

Evoluție și prognostic. Asemănătoare oricărei HTA: benignă, severă sau malignă, prognosticul fiind legat de gravitatea HTA, de existența leziunilor vasculare în diverse organe, prezența sau absența complicațiilor, eficiența tratamentului antihipertensiv.

Tratamentul este chirurgical: restabilirea irigației normale a rinichiului prin corectarea leziunii vasculare sau prin nefrectomie parțială ori totală. Metode de revascularizare endarterectomia, rezecția stenozei și anastomoză termino-terminală, rezecția stenozei cu grefă protetică, anastomoza spleno-renală etc.

Medicația antihipertensivă se va prescrie în cazurile în care intervenția chirurgicală nu este posibilă. Betablocantele par să fie tratamentul de elecție al HTA renovasculare.

## OCLUZIA ACUTA A ARTEREI RENALE (Infarctul renal)

Definiție. Necroză ischemică a parenchimului renal, urmare a unei obstrucții totale sau parțiale a vaselor renale. Dacă obstrucția are loc la nivelul trunchiului arterei renale sau venei renale, se produce un infarct întins (total) al rinichiului. Termenul de infarct renal se referă obișnuit la obstrucția unei artere de calibru mijlociu.

Cauza cea mai frecventă: embolia de origine endocardică (EBS), tromboza parietală a cordului (stenoză mitrală cu FA, infarct miocardic), ateromatoza aortei, complicații în

urma arteriografiei renale; mai rar: ocluzia arteriosclerotică însoțită de tromboză, trombangeita obliterantă, PAN, anevrismul aortei sau arterei renale, luesul cardiovascular, traumatisme renale.

Diagnostic. In contextul existenței condiției emboligene, apariția unei dureri lombare violente, cu hematurie macroscopică, eventual anurie cu tablou de IRA, rinichi mare, sensibil, febră de resorbție și o serie de modificări reflexe (grețuri, vărsături, meteorism, transpirații reci, colaps) sînt evocatoare pentru infarct renal; se adaogă datele paraclinice: leucocitoză cu neutrofilie, VSH accelerată, hematurie, cilindrurie, proteinurie cîteva g/zi, rinichi mut nefrografic, scintigrafic și urografic cu pielografie normală, LDH și GOT serice crescute. HTA apare în infarctele renale întinse după 4-8 zile de la debut; este tranzitorie.

Diagnosticul diferențial se face cu: infarctul mezenteric, apendicita acută, ulcerul duodenal perforat, colecistită acută (absența hematuriei); colica renală (sugestivă este proteinuria importantă alături de hematurie); necroza papilară (apare pe fondul unei pielonefrite, diabet sau nefropatie obstructivă și se însoțește de semne de IRA și eliminarea de fragmente de țesut papilar în urină). In formele fruste, infarctul impune diagnosticul unei hematurii (vezi p. 546 ).

Evoluție și prognostic. De cele mai multe ori sînt în funcție de boala trombozantă. Rareori HTA devine permanentă. In cazul unei obstrucții totale a arterei renale, evoluția este rapidă și prognosticul infaust.

Tratament. Comportă repaos, analgezice și în unele cazuri anticoagulante. In formele foarte întinse, care excepțional pot provoca o HTA durabilă, poate fi indicată nefrectomia.

## TROMBOZA VENEI RENALE

Este o afecțiune relativ rară, cu manifestări clinice variabile, după cum procesul trombozant se instalează acut sau cronic, unilateral sau bilateral, complet sau incomplet.

Etiologie. Dat fiind raritatea extremă a instalării unui proces trombozant primitiv (sugari), întotdeauna se va

căuta , dincolo de manifestările clinice renale, boala tromboemboligenă: CC tratată cu diuretice, infarct de miocard, stenoză mitrală cu aritmii, fibrilaţie auriculară, trombo-flebite ale membrelor inferioare sau pelvine, flebite migratoare, intervenţii chirurgicale pe teren varicos, boli infecţioase, traumatisme, compresiuni extrinsece ale ~~venelor~~ venei cave inferioare, complicaţii în cursul amiloidozei, GNC, sclerozei renale, PAN, hiperparatiroidism, mielom.

Diagnostic. Clinic, acesta este evocat de prezenţa condiţiei tromboemboligene, în contextul căreia apar:

- brusc semnele unui infarct arterial renal (durere lombară foarte vie, cu apărare musculară abdominală, hematurie macroscopică, oligoanurie ce poate evolua cu IRA letală dacă tromboza este completă şi bilaterală, febră, leucocitoză, transaminaze crescute); obiectiv rinichi sensibil, mărit de volum, după care se poate instala sau nu tabloul nefrotic;sau
- treptat, cel mai adesea, semnele unui sindrom nefrotic masiv, particularizat prin frecvenţa epanşamentelor pleurale, constanţa microhematuriei, asocierea în evoluţie a HTA, sensibilitate testiculară unilaterală (eventual cu tumefacţie şi varicocel) şi prezenţa concomitentă sau succesivă a altor localizări trombotice.

Explorările paraclinice: sindrom nefrotic biologic, explorarea funcţională a rinichilor care arată un deficit variabil, mergînd pînă la IR funcţională în urma hipovolemiei, alteori IR organică, legată direct de obstacol sau de boala renală de bază, completează tabloul clinic, iar scintigrafia şi urografia precizează că rinichiul mare este mut funcţional (sau cu funcţie mult diminuată). Certitudinea diagnostică o aduce flebografia renală selectivă sau cavografia, care evidenţiază direct tromboza.

Puncţia biopsie renală - riscantă din cauza stazei - nu aduce modificări caracteristice.

Diagnostic diferenţial. In formele cu instalare acută intră în discuţie: infarctul arterial renal (p. 558 ), colica renală (Rg.), tumori renale (urografie), tuberculoza renală (urografie), abdomen chirurgical acut (absenţa sindromului urinar).

In formele cu debut insidios, separarea de celelalte forme etiologice de sindrom nefrotic se bazează pe prezența condiției tromboemboligene, creșterea de volum asimetrică a rinichiului, asimetria funcțională (urografie, scintigrafie), flebografia renală.

Evoluție, prognostic, complicații. Variabile în funcție de etiologia leziunilor, extensia lor și gradul de dezvoltare al circulației de supleere.

Tratament. Cele mai bune rezultate s-au obținut prin asocierea unui tratament simptomatic al sindromului nefrotic (p. 525 ) cu medicație anticoagulantă prelungită. In formele acute s-a încercat tratamentul fibrinolitic cu rezultate îndoielnice. Corticoterapia este absolut contraindicată (este fără efect asupra sindromului nefrotic și în plus crește tendința la tromboze vasculare).

Tratamentul chirurgical: dezobstrucția poate intra în discuție după eșecul tratamentului fibrinolitic; nefrectomia are ca indicație rinichiul total infarctizat.

## NEFROPATIA VASCULARA HIPERTENSIVA (Nefroangioscleroza)

Procesul anatomopatologic caracteristic HTA, arterioscleroza hipertensivă, afectează întreaga circulație sistemică, determinînd leziuni și tulburări funcționale la nivelul organelor țintă: cord, creier și retină, rinichi. Leziunile anatomice renale, cunoscute sub numele de nefroangioscleroză interesează teritoriul arteriolar (în special arteriola aferentă; uneori arterele interlobulare și chiar ansele capilare), extinderea și gravitatea lor fiind în funcție de gradul HTA și forma evolutivă. Din acest punct de vedere se vorbește de nefroangioscleroză benignă și nefroangioscleroză malignă, corespunzînd pe plan clinic unei HTA cu evoluție lentă (prima eventualitate) sau unei HTA maligne.

### NEFROANGIOSCLEROZA BENIGNA

Reprezintă răsunetul vascular renal tardiv al unei HTA esențiale cu evoluție lentă.

Anatomie patologică. Leziunile arteriolare apar după o evoluție îndelungată a HTA și constau în: îngroșarea intimală

fibrohialină a arteriolei aferente, fibroscleroză a endarterei (cu dedublarea elasticei interne), arteriolelor arciforme şi interlobulare, îngroşarea colagenă a anselor glomerulare, conducînd în final la hialinizarea glomerulului, atrofia tubilor şi fibroză interstiţială.

Diagnostic. In prezenţa unei HTA esenţiale de lungă durată (caracter familial, perioadă oscilantă), cu cifre înalte (mai ales diastolica) şi fixate, apariţia unor modificări urinare (poliurie cu nicturie, proteinurie între 1-3 g/l de tip glomerular - predominanţă serinică - cilindrurie moderată, microhematurie) trezesc suspiciunea unei atingeri renale, confirmată de modificările funcţionale renale (scăderea fluxului plasmatic renal (FPR), importantă şi precoce, scăderea filtraţiei glomerulare (FG) - mai puţin importantă -,cu menţinerea caracteristică a unei fracţii filtrate (FF) crescute). Ureea, clearance-ul ureic şi mai ales capacitatea de concentraţie se menţin normale o lungă perioadă.

Aceste tulburări sînt în mare măsură funcţionale, datorită unei vasoconstricţii arteriolare (cu predominanţa constricţiei arteriolare postglomerulare). Administrarea de hipotensoare poate influenţa aceste tulburări, restabilindu-se hemodinamica renală normală.

Intr-un stadiu mai avansat, odată cu organicizarea afectării arteriolare, FG şi FPR diminuă progresiv, FF redevenind normală.

Evoluţie şi prognostic. Sînt extrem de variabile. Atît proteinuria cît şi existenţa unei IR moderate pot evolua îndelung, fără a produce tulburări evidente. De obicei evoluţia este întreruptă de un accident coronarian, vascular cerebral, înainte ca bolnavul să ajungă la IR severă. Rareori, evoluţia virează brutal către o HTA malignă, cu IR rapid progresivă şi exitus.

Tratamentul se confundă cu acela al HTA esenţiale (p. 88 ), cu scopul menţinerii unor valori tensionale normale, oprind sau încetinind astfel dezvoltarea angiopatiei hipertensive.

## NEFROANGIOSCLEROZA MALIGNA

Desemnează o reacţie deosebită a vaselor, în special a celor renale, la hipertensiune, cu apariţia leziunilor de ar-

teriolită necrozantă. Sindromul clinico-biologic de HTA malignă este definit de: HTA diastolică superioară sau egală cu 14o mm Hg, sistolica superioară sau egală cu 23o mm Hg, alterarea fundului de ochi de gradul IV sau III, degradare rapidă a funcţiei renale şi creşterea bruscă a angiotensinemiei.

HTAM este o modalitate evolutivă a HTA, nu numai a celei esenţiale ci şi a celei secundare.

Anatomie patologică. Este caracteristică existenţa a trei tipuri de leziuni: 1. endarterită proliferativă; 2. necroză arteriolară; 3. necroză glomerulară, cu topografie focală. Se poate adăoga un proces de microangiopatie trombotică. Prin imunofluorescenţă s-a constatat depunerea de beta-I-C globulină la nivelul focarelor de necroză fibrinoidă.

Mecanism fiziopatologic. Deşi nu s-a ajuns la o concepţie unitară şi verificată asupra mecanismelor fiziopatologice, date recente vin în aprijinul ideii unei deplasări a echilibrului sistem presor (renină-angiotensină-aldosteron) - sistem antipresor medular (ipotetic, substanţe antihipertensive secretate de medulara renală, posibil prostaglandine), în favoarea sistemului presor (cu creşterea activităţii reninei plasmatice, angiotensinei şi aldosteronului şi o creştere considerabilă a rezistenţelor periferice - fapte constatate clinic).

Anemia hemolitică microangiopatică evidenţiată recent, explică IRA în unele cazuri de HTAM, printr-un proces de CIVD.

Diagnostic

a) Criterii clinice: HTA severă (fără perioadă oscilantă) cu cifre tensionale foarte înalte (22o-33o mm Hg), mai ales pentru diastolică (depăşeşte 12o, ajungînd la 15o-18o mm Hg); vîrsta de apariţie sub 3o ani, deseori în absenţa antecedentelor de HTA, dar frecvent cu manifestări de suferinţă renală (perioade poliurice-polidipsice sau pielocistite în trecut, descoperirea unor anomalii renale, sechele pielonefritice etc.); rezistenţa la tratament; insuficienţă ventriculară stîngă: dispnee, EPA, zgomot de galop stîng, semne radiologice şi ECG de HVS; răsunet neurologic şi modificări ale FO, gr.III-IV, accidente vasculare cerebrale; amputarea pro-

gresivă şi rapidă a funcţiei renale: poliurie, nicturie; în unele cazuri oligoanurie.

b) Biologic: modificările urinare constau din proteinurie de tip glomerular neselectiv peste 1 g/1 (atrage atenţia) cilindrurie, hematurie, leucociturie; ureea, creatinina, acidul uric sanghin ating în scurt timp valori crescute; sindromul electrolitic - hipokaliemie cu alcaloză metabolică şi hiperkaliurie (hiperaldosteronism secundar), Na plasmatic scăzut; uneori anemie de tip hemolitic cu IRA.

Explorarea funcţiilor renale: valorile clearance-urilor diminuă rapid sub 50%, instalîndu-se IR. Dozările directe şi testul Kaplan demonstrează un exces de angiotensină circulantă.

Diagnostic diferenţial. (vezi dg. HTA).

Evoluţie şi prognostic. Spontan, severă, către exitus prin IR rapid progresivă şi comă uremică sau accident cerebral acut, în 1-2 ani de la debut.

Tratament. (după Zosin, 1979)

1. Profilactic, cel mai simplu şi mai eficace. Orice medic trebuie să aibă în vedere că aplicarea unui tratament corect al HTA (esenţiale, renale sau de alte etiologii) va avea drept consecinţă apariţia mult mai rară a HTAM.

2. Curativ. HTAM reprezintă o urgenţă medicală din cauza riscului imediat al accidentelor neurologice, oculare şi cardiace. Cuprinde: a)tratamentul de atac şi b) de întreţinere.

a) Tratamentul de atac. Ambulator se poate încerca în primul moment asociaţia: 1 fiolă de furosemid şi 1 fiolă de papaverină; se poate repeta după 1/2 oră; spitalizare imediată; repaos la pat absolut; regim strict desodat (300-500 mg Na/24 h); depleţie sodată medicamentoasă: furosemid 2 fiole/zi + spironolactonă (200-300 mg/zi); va fi supravegheată strict cu ajutorul ionogramei sanghine şi urinare; medicaţia antihipertensivă, de elecţie sînt drogurile "antirenină" administrate parenteral, astfel: de preferat: Reserpina injectabilă (Raunervil), 2,5 mg x 2-3/zi i.v.; Clonidina (Catapresan, Haemiton) inj. i.m. 0,150 mg la 4-6 ore sau 3-4 fiole de 0,150 mg/24 h, în perfuzie lentă în ser glucozat izotonic; Diazoxidul 300 mg i.v., doză repetabilă la 3-10 ore interval; Nitro-

prusiatul de sodiu, i.v., în soluţie o,2 mg/ml, în ser glucozat 5%, se utilizează numai în puţine centre deoarece necesită monitorizare permanentă.

b) Tratamentul de întreţinere de lungă durată va trebui diferenţiat în funcţie de gradul leziunilor renale (vezi tratamentul HTA).

1. Funcţii renale uşor sau moderat alterate: 2-3 antihipertensive majore (rezerpina, clonidina, alfa-metildopa, propranololul, hidralazina, guanetidina) + saluretice (furosemid, higroton, brinaldix);

2. Funcţie renală sever alterată: se recomandă antihipertensive care cresc în acelaşi timp şi fluxul sanghin renal (alfa-metildopa, hidralazina, asocierea clonidină, hidralazină, propranolol) + saluretice (furosemid, spironolactonă) cu precauţie pentru a nu accentua IR (creşterea azotemiei şi apariţia hipotensiunii ortostatice);

3. In caz de HTAM cu anemie hemolitică microangiopatică este indicată heparina şi antiagregantele plachetare;

4. Alterare gravă a funcţiei renale şi oligoanurie, epuraţie extrarenală asociată cu medicaţia antihipertensivă şi saluretică.

---

## NECROZA CORTICALA BILATERALA A RINICHILOR

Stare patologică avînd ca substrat anatomic distrugerea tuturor structurilor renale de la nivelul corticalei ambilor rinichi şi manifestîndu-se clinic prin semnele unei IRA care evoluează obişnuit către exitus.

Etiologie: 50% din cazuri sînt accidente tardive ale gravidităţii sau post-partum (apoplexia uteroplacentară, preeclampsia şi eclampsia, hemoragii post-partum, placenta praevia, hemoragii puerperale) sau în cursul altor stări patologice legate de sarcină (sau în afara sarcinii: avort septic, stări septicemice, pancreatita acută, stări de şoc, posttransfuzional, traumatic, arsuri etc.). La copil şi sugar poate apare în legătură cu stările de deshidratare, septicemii severe, sindromul hemolitic-uremic.

Semnele clinice - sînt cele ale unei IRA care se suprapun peste semnele afecţiunii generatoare. Diagnosticul cert

poate fi precizat numai prin examen bioptic renal.

Evoluţie şi prognostic, severe, către letalitate, datorită anuriei precoce ireversibilă, sau unei complicaţii (hemoragie digestivă, septicemie, insuficienţă respiratorie acută). La un număr restrîns de cazuri funcţia renală se ameliorează, dar rămîne deficitară şi evoluează ulterior ca o IRC cu HTA.

Tratament: a) hemodializa în speranţa reapariţiei diurezei şi ameliorării treptate a funcţiei renale; b) în caz de HTA: medicaţie antihipertensivă; c) transplant renal.

## N E F R O P A T I I L E   T U B U L A R E

In capitolul nefropatiilor tubulare sînt incluse un număr de sindroame caracterizate printr-un deficit al activităţii tubulare, privind excreţia sau reabsorbţia. Această perturbare este cel mai adesea expresia unei anomalii enzimatice congenitale, veritabilă maladie biochimică (tubulodisplazii primitive) sau poate apare pe fondul unor leziuni organice renale (sindroame tubulare dobîndite secundare), după cum şi unele tulburări metabolice extrarenale pot produce disfuncţii tubulare. Dintre numeroasele nefropatii tubulare descrise, majoritatea foarte rare, în cele ce urmează ne vom ocupa de sindroame mai frecvente şi avînd posibilităţi terapeutice.

### DIABETUL INSIPID NEFROGENIC (Diabet insipid pitresinorezistent)

Anomalie congenitală ereditară, constînd dintr-o lipsă de răspuns a epiteliului tubular faţă de hormonul antidiuretic, cu perturbarea retroresorbţiei apei. Această disfuncţie tubulară poate apare şi la adult pe fondul unor nefropatii organice. Patogenic, ar fi vorba de lipsa sistemelor enzimatice necesare activării celui de al doilea mesager (CAMP), prin intermediul căruia hormonul antidiuretic îşi realizează funcţia.

Diagnostic. Clinic: sindrom poliuropolidipsic, cu apariţia rapidă a semnelor de deshidratare hipertonă: febră (de

sete), adinamie, în cazuri extreme convulsii, pliu cutanat persistent, vărsături, constipaţie (în lipsa unui aport suficient de apă), ce survine curînd după naştere la un sugar de sex masculin.

Paraclinic: hiperelectrolitemie, izostenurie; măsurarea clearance-ului apei libere sub pitresină şi diureza osmotică indică incapacitatea rinichiului de a produce o urină hipertonă. Administrarea de NaCl i.v. nu produce antidiureză (proba Carter-Robbins).

Diagnostic diferenţial. Se vor elimina: diabetul insipid diencefalohipofizar (efect favorabil al pitresinei), polidipsia cu poliurie de origine psihică (capacitatea de concentrare păstrată), diabetul insipid nefrogenic dobîndit (adult, se asociază cu semnele unei nefropatii organice în care sînt prezente leziuni tubulare: PNC, necroza tubulară, nefrocalcinoza, amiloidoza, PAN, hipokaliemia).

Tratament: singurul eficient este aportul crescut de apă (2-3 l/zi);practic, bolnavul va bea după sete; regim sărac în proteine şi sare; la unii bolnavi saluretícele (hidroclorothiazida 25 mg x 3/zi, acid etacrinic (Hidromedin) 3o-12o mg/zi) au efect favorabil (diureza scade şi osmolaritatea creşte.

## GLICOZURIA RENALA (Diabetul renal)

Disfuncţie tubulară benignă, datorată unei anomalii enzimatice constituţionale privind transportul glucozei la nivelul tubului proximal şi caracterizată prin prezenţa unei glicozurii constante sau intermitente, cu glicemie normală sau scăzută.

Diagnostic: glicozurie ortoglicemică, puţin influenţată de insulină şi fără răsunet clinic (în formele severe pot apărea crize hipoglicemice). Probe funcţionale renale normale.

Diagnostic diferenţial. Se va exclude în primul rînd diabetul zaharat (hiperglicemie, intoleranţă la glucide, răspuns la insulină); apoi sindromul Fanconi (hiperaminoacidurie, hiperfosfaturie, glicozurie), alte meliturii (galactozuria etc.)

Tratament. Nu necesită tratament.

## RAHITISMUL REZISTENT LA VITAMINA D (Diabet renal fosfaturic, rahitism hipofosfatemic vitaminorezistent)

Sindrom ereditar cu caracter dominant caracterizat printr-un deficit tubular proximal de retroresorbţie a fosfaţilor şi în consecinţă prin hiperfosfaturie şi hipofosfatemie.

Diagnostic. Rahitism manifestat clinic spre vîrsta de 2 ani, cu nanism asociat cu deformaţii osoase grave. Biologic: hipofosfatemie şi FA crescute, calcemie normală, fosfaturie. Caracteristic, clearance-ul fosfaţilor crescut.

Evoluţia bolii încetează spontan la pubertate, dar este reluată sub influenţa unei infecţii, sarcinii sau lactaţiei.

Tratament. Doze mari de vitamina D: la adulţi 2o.ooo-2oo.ooo u/zi, la care se poate asocia fosfatul de sodiu, sub control permanent deoarece există riscul intoxicaţiei cu vitamina D (creşterea calciuriei, calcemiei şi fosfatemiei). Se opreşte tratamentul timp de o lună şi se reia cu doze mai mici. S-au observat efecte favorabile după administrarea de dihidrotahisterol.

## AMINOACIDURIA (Diabet aminat)

Deficit funcţional al sistemelor enzimatice de transport tubular al aminoacizilor, manifestat printr-o aminoacidurie specifică (dacă defectul priveşte un singur sistem de transport) sau generalizată (cînd sînt afectate mai multe sisteme); nivelul sanghin al aminoacizilor este normal sau scăzut. Aminoaciduria generalizată se asociază şi cu tulburări ale reabsorbţiei glucozei şi fosfaţilor (sindromul Fanconi).

### A. Cistinuria

Anomalie congenitală manifestată pe un singur sistem de transport al aminoacizilor la nivelul tubului proximal: cistină, lizină, arginină şi ornitină.

Diagnostic. In mod obişnuit lipsită de manifestări clinice, este o surpriză radiologică (calculi urinari radioopaci, în general unilaterali şi multipli), sau anunţată de o colică renală manifestă în copilărie sau la vîrsta adultă. Dacă se instalează staza urinară, apar şi semnele de infecţie urinară. Cristalele de cistină pot fi găsite în sedimentul urinar (aspect hexagonal caracteristic) sau prin reacţii chimice (Brand şi Mayer) precum şi prin cromatografie.

Diagnostic diferenţial. Este problema diagnosticului etiologic al litiazei (p. 578). Boala nu trebuie confundată cu cistinoza (tulburare în metabolismul proteic); se exclude prin evidenţierea cristalelor de cistină în măduva sternală, cornee şi conjunctivă, retină (FO caracteristic).

Tratamentul: a) cură de diureză 3 l/zi; b) terapie alcalină pentru a menţine un pH urinar peste 7,4 (cu citrat sau bicarbonat de Na 1o-15 mEq/zi sau cu Uralit U 4-6 x 2,5 g/zi);

c) reducerea metioninei la 1 g/zi, prin reducerea aportului proteinic; d) D-Penicilamina (Metalcaptase).

B. Boala Hartnup

Hiperaminoacidurie globală (generalizată) ereditară, eliminîndu-se în urină: asparagina, glutamina, histidina, serina, fenilalanina, tirozina, triptofanul.

Diagnostic: asocierea unui sindrom neurologic dominat de ataxie cerebeloasă şi evoluţie în crize, cu eritem pelagroid şi hiperaminoacidurie globală, cu eliminări crescute de corpi indolici.

Tratament: nicotinamidă (combate manifestările cutanate) şi neomicină (sau alt antibiotic) pentru a steriliza intestinul (se diminuă formarea indolilor din triptofan).

## SINDROMUL DE TONI-DEBRÉ-FANCONI

(Diabetul renal gluco-fosfo-aminat)

Se caracterizează prin prezenţa simultană a aminoaciduriei generalizate, a glicozuriei şi a hiperfosfaturiei cu rahitism şi osteomalacie. Leziunile tubulare pot fi asociate şi cu tulburări în reabsorbţia apei, bicarbonaţilor şi potasiului. Afecţiunea este de regulă congenitală. La adult există şi o formă dobîndită, idiopatică sau secundară.

Diagnostic. Clinic: apariţia în prima copilărie (1-2 ani) a tulburărilor de creştere cu nanism, rahitism vitaminorezistent, osteoporoză şi sindrom poliuropolidipsic. La adult semnele clinice sînt cele ale unei osteoporoze sau osteomalacii severe. Sindromul umoral: hipofosfatemie, FA crescute, RA scăzută; sindromul urinar: hiperaminoacidurie, glicozurie, hiperfosfaturie cu sau fără proteinurie.

Afecţiunea poate evolua către insuficienţă renală.

Tratamentul: a) vitamina D în doze mari o,5-5 mg (2o.ooo-2oo.ooo u)/zi; la copil o,o5-o,1 mg (2.ooo-4ooo UI/zi); b) se asociază fosforul: 2 g/zi la copil (sub formă de fosfat disodic o,24 g şi fosfat monosodic o,o6 g pentru o capsulă) şi lo,5 g/zi la adult sub formă de fosfat tribazic de calciu; c) medicaţie alcalinizantă: Na bicarbonic sau soluţie Albright-Sholl: ac. citric 14o g, citrat de sodiu 98 g, apă distilată 1ooo (la adult 2 x 5o-1oo ml/zi); d)medicaţie anabolizantă.

## ACIDOZELE TUBULARE RENALE

Desemnează o disfuncţie a mecanismului tubular de acidifiere a ionilor, fie la nivelul tubului proximal, fie al tubului distal.

A. Acidoza tubulară de tip proximal pare să țină patogenic de incapacitatea tubului proximal de a reabsorbi bicarbonatul.

Diagnostic. Simptomele bolii survin din primele luni de viață, constînd din anorexie rebelă, vărsături, constipație, asociate cu poliurie, polidipsie, hipotonie musculară, deshidratare. Diagnosticul este precizat de sindromul umoral: acidoză hipercloremică, hipokaliemie tranzitorie în puseele de deshidratare și sindromul urinar: alcalinitatea permanentă a urinii (pH-ul nu coboară sub 6,5 nici după acetazolamidă sau încărcare cu clorură de amoniu).

Tratament. Administrare de alcaline: Na bic. 5-10 mEq/kg/zi, dar corectarea este imperfectă (fugă urinară).

B. Acidoza tubulară de tip distal (Sd. Lightwood-Butler-Albright). Se caracterizează biologic prin acidoză hipercloremică, iar clinic prin rahitism osteomalacic vitaminorezistent și nefrocalcinoză cu litiază urinară. Afecțiunea este congenitală, familială, dar poate fi și secundară, dobîndită.

Diagnosticul este evocat clinic de prezența manifestărilor de rahitism vitaminorezistent cu tulburări de creștere (la copil); osteomalacie (la adult), însoțite de hipotonie musculară, sindrom poliuropolidipsic sau colici renale revelatoare ale unei nefrocalcinoze cu litiază urinară (vizibilă radiologic). Caracteristic este sindromul umoral: acidoză hipercloremică, hipokaliemie, hipofosfatemie; și urinar: pH 6-7, subizostenurie, hiperfosfaturie, hipercalciurie, kaliurie; se semnalează și hiperaminoacidurie și citrurie scăzută.

Tratament. Medicație alcalinizantă: Na bic. 8-10 g/zi la adult, sau sol. Albright-Sholl 4 x 10-15 ml/zi (vezi p. 569). Se poate da de asemenea Uralit U (2,5 g x 4-6/zi), mai ales cînd se asociază și hipokaliemie. Vitamina D 20.000 u/zi.

## NEFRITA CU PIERDERE DE SARE (Salt-Losing Nephritis)
## (Diabet sodic)

Sindrom clinicobiologic determinat de un dezechilibru glomerulo-tubular în economia sodiului, determinînd excreția acestuia în exces prin urină, în ciuda unui aport normal în NaCl. Cazurile cel mai frecvent întîlnite sînt secundare unor nefropatii organice. Extrem de rar a fost semnalată o formă congenitală denumită "pseudohipoaldosteronism".

Diagnostic. Tabloul clinic asociază la semnele nefropatiei cronice primare, semne de deshidratare, anorexie, vărsături adinamie, oboseală, hipotensiune, crampe musculare severe, care amintesc boala Addison.

Biologic, hiponatremie cu sau fără hiperkaliemie, uremie, acidoză, hipernatriurie.

Diagnostic diferențial. Trebuie exclusă boala Addison (pigmentație caracteristică, excreția steroizilor crescută).

Tratament: constă din administrarea de NaCl, astfel: în cazurile ușoare, regim normal sodat; în cazurile acute cu vărsături, perfuzii cu NaCl izotonică 1o-3o g; în caz de acidoză se asociază la NaCl bicarbonat de Na; la bolnavii cu hiponatremie severă se pot administra perfuzii hipertonice, cu prudență, urmărind apariția semnelor de supradozare (cefalee, HTA, IC congestivă, edeme); doza optimă de NaCl se apreciază după: turgescența tegumentelor, TA, natremie, starea subiectivă a bolnavului (Zosin).

## NEFROPATIA HIPOKALIEMICA

Sindrom anatomoclinic renal secundar pierderilor de potasiu renale și extrarenale (digestive). Forma idiopatică poartă numele de sindrom Bartter.

a) Cauze renale: primare: IRA în stadiul de poliurie, nefritele cronice cu poliurie, SN, uropatia obstructivă, coma diabetică, nefropatii tubulare cronice, nefritele cu pierdere de potasiu, sindrom Bartter, tumori renale reninosecretante; secundare: sindrom Conn, boala Cushing, acidoza metabolică, iatrogene (administrarea prelungită de ACTH, corticoizi, saluretice).

b) Cauze extrarenale (cele mai frecvente): vărsături și diarei cronice, abuz de laxative, stenoza pilorică cu vărsături incoercibile, uretero-colostomie, fistule digestive, paralizia periodică familială, tulburări ale funcției hepatice etc.

Diagnostic. Hipokaliemia se manifestă clinic prin: a) semne generale: astenie, slăbire musculară; în cazuri grave paralizii flasce pînă la areflexie, anorexie, grețuri, vărsături, ileus paralitic; b) semne cardiovasculare: tahicardie, extrasistole, hipotensiune arterială, modificări ECG caracteristice: alungirea spațiului QT, aplatizarea undei T, subdenivelarea ST, apariția undei U; c) semne renale: uneori polidipsie și poliurie, leucociturie fără infecție urinară, proteinurie sub 1 g‰. Biologic, nivelul potasiului seric sub 3,5 mEq/l.

A doua etapă diagnostică privește stabilirea naturii renale sau extrarenale a hipokaliemiei: circumstanțe etiologice, determinarea kaliuriei spontane (crescută + urină neutră sau alcalină = depleție potasică pe cale renală) și după administrarea unei cantități fixe de K (excreție mai mare decît ingea-

tia, cu hipopotasemie = pierdere de K prin urină). Certitudinea participării renale este dată de evidenţierea leziunilor tubulare caracteristice la biopsia renală: vacuole în celulele epiteliale ale tubilor contorţi proximali + necroză sau regenerare celulară.

Tratament. a) Profilactic. In cazurile de pierderi digestive, supliment de K de 10-15 mEq pentru fiecare litru de lichid gastroduodenal pierdut/24 ore. La bolnavii trataţi cu saluretice sau corticoizi se recomandă regim bogat în K (legume, fructe) + 50 mEq K/zi (1 mEq = 75 mg KCl). Nu se perfuzează bolnavii postoperator cu seruri glucozate fără a se adăoga K, 40 mEq/l.

b) Curativ. Două obiective: înlocuirea pierderilor de K şi tratarea afecţiunii responsabile de hipokaliemie. Dozele vor fi individualizate în funcţie de importanţa pierderilor. De ex. în "potassium losing nephritis" sînt necesare 8-20 g KCl/24 ore. Pe cale orală se pot administra: KCl (1,9 g = 1 g K), citrat de K (3,3 g = 1 g K) sau gluconat de K (6 g = 1 g K), în doze de 2-5 g K zilnic. In caz de vărsături se recurge la perfuzii i.v. în sol. glucozată 5% sau ser fiziologic, administrîndu-se KCl în alcaloze şi citrat de K în acidoze. La tratamentul cu potasiu se adaogă spironolactonă 150-300 mg/zi.

## NEFROCALCINOZA (Nefropatia hipercalcemică).

Infiltraţie calcară a parenchimului renal, datorită în majoritatea cazurilor unor perturbări în eliminarea calciului sau/şi acidifierea urinii: a) de origine locală (secundară tbc renale, nefropatiei mercuriale, necrozei papilare, necrozei corticale bilaterale, unor nefrite tubulointerstiţiale, PNC) sau b) generală (hiperparatiroidism primar, hipertiroidism, afecţiuni osoase maligne, sindrom Cushing, boala Paget, plasmocitom, sarcoidoză, intoxicaţii cu vit.D, sindromul lapte-alcaline, hipercalciuria idiopatică, hipercalcemia infantilă idiopatică, acidozele tubulare cronice, diateză oxalică, imobilizări prelungite).

Diagnostic. Clinic sînt semnele bolii de bază, care se complică, după o perioadă de evoluţie, cu o colică nefretică, infecţii urinare repetate, IR progresivă sau simptome de hipercalcemie: facies "figé" similar parkinsonienilor, cefalee, înceti-

nirea ideaţiei, anorexie, oboseală musculară, calcificări metastatice corneene, ale pielii şi articulaţiilor sau crize acute hipercalcemice cu tulburări de comportament, abolirea reflexelor, crampe, bradicardie, aritmii .

Paraclinic: hipostenurie, calciurie crescută, normală sau scăzută în funcţie de gradul IR; hipercalcemie; ECG: scurtarea intervalului QT, bloc AV, tulburări de ritm, pînă la fibrilaţie ventriculară; radiografia renală simplă tranşează diagnosticul: opacităţi calcare de dimensiuni variabile în ambii rinichi.

Tratamentul are ca obiective:

1. Criza hipercalcemică acută, care comportă corectarea hidroelectrolitică şi normalizarea calcemiei:

- corectarea tulburărilor hidroelectrolitice se va face prin diureză forţată, utilizînd sol. NaCl o,9% în perfuzie de 3ooo ml în interval de 5-1o ore, doză care poate fi crescută la 5-6 l în zilele următoare dacă nu s-a obţinut scăderea satisfăcătoare a calcemiei; se adaogă furosemid pînă la 8o mg din 2 în 2 ore, aproximativ 24 ore; atît NaCl cît şi furosemidul favorizează eliminarea calciului;
- dacă tratamentul cu NaCl nu a dat rezultate în 2-3 zile, se vor face perfuzii i.v. cu 2 g fosfor sub formă de Binatrium-Kalium-Fosfat, 1ooo ml în 6-8 ore;
- Thyrocalcitonina (fixează Ca pe os), inj. i.m., 2 u/kg de 2 ori/zi;
- Mithramycina, antibiotic cu acţiune citolitică, indicată în hipercalcemiile neoplazice, dar poate fi utilizată şi în hipercalcemiile de altă etiologie; diminuă absorbţia Ca, favorizează fixarea Ca pe os, scade eliberarea Ca din oase; se administrează în perfuzii, 6-8 ore, în doză de 25 micrograme/kg/perfuzie, puternic diluat;
- la terapia de mai sus se poate adoga PDN 1oo mg/24 ore;
- tratament de întreţinere: PDN şi fosfor 1 g/24 ore.

2. Indepărtarea cauzei: cura chirurgicală a adenomului glandelor paratiroide, chimioterapie în procesele maligne; administrare de corticoizi în sarcoidoză; sistarea ingestiei de lapte şi alcaline în sindromul Burnett, sistarea administrării de vit.D în intoxicaţiile cu vit.D.

3. Tratarea complicaţiilor, respectiv a nefritei interstiţiale, infecţiei urinare, litiazei renale (vezi capitolele respective).

# RINICHIUL AMILOID
(Glomerulonefroza amiloidă)

Reprezintă supraîncărcarea țesutului renal cu una sau mai multe substanțe proteice denumite "substanțe amiloide" (Virchow).

Apare mai frecvent între 4o-5o de ani, în special la bărbați. In raport cu etiologia precum și cu dispoziția amiloidului la microscopul cu lumină polarizată, se disting mai multe forme de amiloidoză: a) primitive; b) familiale (ereditare), dintre care numai maladia periodică cu febră mediteraneană (mai frecventă la israeliți și armeni) are localizare renală principală (poate debuta în copilărie); c) secundare, cele mai frecvente, apărînd în cadrul: tbc pulmonare, osoase și ganglionare, supurațiilor cronice osoase și bronșice, rectocolitei hemoragice, poliarteritei reumatoide, cancerelor viscerale, infecțiilor urinare, bolii Hodgkin și leucemiilor. Amiloidoza secundară survine după un interval variabil de la începutul bolii respective, uneori însă foarte precoce.

Patogenia bolii nu se cunoaște încă, dar noi date sugerează intervenția unor mecanisme imunitare.

Tabloul clinic nu prezintă caractere particulare, oricare ar fi cauza. Pot apare edeme în caz de sindrom nefrotic; TA normală sau scăzută; în schimb diureza este crescută (2-3,5 l/24 ore) cu densitate urinară scăzută și proteinurie neselectivă (între 1-3 g/l cînd leziunile renale sînt discrete sau 1o-2o g/l cînd depozitele de amiloid sînt masive);

Semnele biologice arată: sediment urinar sărac; uneori cilindri hialini și hematurie microscopică discretă; creșterea ureei și creatininei; VSH accelerat, fibrinogenul crescut; proteinele totale scăzute cu hipoalbumine și creșterea alfa$_2$- și uneori a gamaglobulinelor; lipidele și colesterolul apar moderat crescute; există un grad de anemie și plasmocitoză medulară, iar imunoelectroforeza evidențiază prezența paraproteinelor serice. Probele funcționale renale pot fi normale sau alterate, ducînd rapid spre IRC.

Forme clinice. Clasic, se disting 2 categorii de amiloi-

doze:

a) difuze (poliviscerale, parenchimatoase), care interesează splina, ficatul, rinichii, suprarenalele, apărînd în cadrul amiloidozelor secundare;

b) sistematizate (atipice, mezenchimatoase), localizate la piele, muşchi (limbă-macroglosie, cord-cardiomegalie cu fenomene de insuficienţă cardiacă), sistem nervos periferic (polinevrită), tub digestiv (diaree, hemoragii digestive), întîlnite în cadrul amiloidozelor primitive.

Se mai descriu: forma cu sindrom nefrotic, cea mai frecvent întîlnită în clinică; forma latentă, forma cu proteinurie izolată, nefropatia glomerulară cronică cu IR, forma cu tromboza venei renale, ce duce la exitus în scurt timp.

Diagnosticul pozitiv de amiloidoză renală se face mai puţin pe criterii etiologice, clinice şi biologice (proba roşului de Congo, nu dă întotdeauna rezultate exacte); singurul mijloc de diagnostic este cel histologic (biopsie renală) care evidenţiază, mai ales la microscopul electronic, depunerile de amiloid la nivelul mezangiului glomerular sau între membrana bazală, ce apare îngroşată, şi celulele endoteliale.

Diagnosticul diferenţial se face cu:

1. Sindromul nefrotic primitiv: prezenţa unei boli amiloidogene şi examenul histopatologic lămuresc diagnosticul.

2. Glomerulonefrita cronică: diferenţierea este uneori foarte dificilă (în amiloidoza renală HTA lipseşte, hematuria este discretă, iar uremia progresivă).

3. Mielomul multiplu: se prezintă cu o proteinurie termosolubilă, iar imunoelectroforeza permite decelarea şi tipizarea paraproteinelor mielomatoase; în acelaşi timp există leziuni osoase, hiperproteinemie, VSH foarte accelerat, anemie şi plasmocitoză medulară importante.

Evoluţie. Prognostic. Evoluţia nefropatiei amiloide este progresivă către IR ireversibilă. Unii factori ar agrava şi precipita evoluţia, ca de ex. o intervenţie chirurgicală, corticoterapia, sărurile de aur, radioterapia.

Tratament.

1. Tratamentul profilactic este singurul eficient: tratarea corectă şi energică a tuturor afecţiunilor cu potenţial

amilogen. Indicaţiile corticoterapiei vor fi cît mai limitate .

2. Tratament curativ specific nu există în amiloidoza renală. Tratamentul cauzal va trebui efectuat ori de cîte ori este posibil (tbc, supuraţii). Chirurgical se poate eradica total focarul numai cînd este absentă IR (s-au descris remisiuni prelungite în urma suprimării focarului cauzal).

3. Tratamentul cu agenţi imunodepresori. Pornind de la ipoteza originii imunologice, s-a propus pentru încetinirea producerii de substanţă amiloidă, administrarea de imunodepresoare (alkilanţi, metotrexat), cît şi de antipaludice de sinteză (clorochină 6o mg/zi, singură sau asociată cu ciclofosfamida), cu rezultate mulţumitoare.

## L I T I A Z A   R E N A L A (LR)

Definiţie: stare patologică a căilor urinare legată de prezenţa de calculi, consecinţa unor tulburări metabolice sau a unor condiţii patologice sistemice, care determină excreţia unor cantităţi excesive de săruri sau aminoacizi cu solubilitate redusă în urină - litiază de organism - sau a unor factori favorizanţi locali (anomalii morfologice care întreţin staza, infecţii reno-urinare, concentrarea excesivă a urinii)- litiază de organ.

După natura lor biochimică, calculii pot fi: calcici, 8o-95% (oxalaţi, fosfaţi, fosfo-amoniaco-magnezieni, micşti), uratici, cistinici, lecitinici, xantinici.

Diagnostic clinic. LR poate evolua asimptomatic sau cu două manifestări majore: colica nefretică şi hematuria.

a) Colica nefretică este determinată de migrarea calculului şi se caracterizează prin: 1. instalarea este brutală, în plină sănătate (uneori anamneza relevă un factor precipitant: vehicul trepidant, restricţie hidrică sau dimpotrivă, cure hidrominerale exagerate); 2. sediul lombar, de obicei unilateral, dar uneori bilateral sau pe flancuri, cu iradieri pe ureter, spre vezică şi organele genitale externe; 3. durata: cîteva ore pînă la o zi, dar poate reapare după o pauză de ore sau zile; 4. fenomene urinare asociate: oligoanurie, polakiurie, tenesme vezicale; 5. sînt constante fenomenele

reflexe digestive: greaţă, vărsături, pareză intestinală pînă la tablouri de subocluzie; în crizele severe sau prelungite pot apare delir şi fenomene reflexe vasculare: paloare, transpiraţii reci, colaps.

b) Hematuria, macro- sau microscopică, însoţeşte colica nefretică sau, la bolnavii la care există calculi mari bazinetali, poate apărea independent de orice durere.

Examenul obiectiv pune în evidenţă: prezenţa durerii în punctele bazinetoureterale (costovertebral, costomuscular, ureteral superior şi inferior; mai rar punctul supraintraspinos, suprailiac, inghinal); durerea la percuţia lombei (Giordano pozitiv); rinichi mare, dureros; eventual contractură a masei musculare lombare; semn negativ important: abdomen suplu, fără apărare musculară (în colică).

Alteori, tabloul clinic al litiazei renale îmbracă manifestări atipice: dureri lombare surde şi prelungite sugerînd lombosciatica, sau dureri cu sediul atipic în hipocondru sau în flancuri, anurie sau IRC nejustificată, infecţii recidivante şi rezistente la tratament, pionefroză.

Investigaţiile paraclinice.

a) Examenul radiologic (radiografia renală simplă, urografia i.v., eventual completate de tomografie), uneori, în cazuri litigioase, pielografia ascendentă sau ex. cistoscopic pot afirma cu certitudine diagnosticul de litiază renală, precizează poziţia calculilor precum şi răsunetul asupra parenchimului renal şi arborelui urinar.

b) Natura litiazei (diagnosticul biochimic). Se bazează pe examenul sedimentului urinar, pe analiza biochimică a calculului eliminat spontan sau îndepărtat chirurgical. In absenţă, elemente de prezumţie pot fi furnizate de cristaluria provocată, pH-ul urinar, cercetarea ionilor: Ca, P, a acidului uric şi eventual acidul oxalic, cistina şi xantina. Pentru litiaza cistinică - sediment: cristale de cistină patognomonice sau pozitivitatea reacţiei Brand şi ex. cromatografic al urinii.

c) Prezenţa infecţiei - uroculturi cantitative.

d) Aprecierea stării funcţionale (uree, creatinină, acid uric, ioni: Ca, P, fosfataza alcalină etc.).

e) Ultima etapă diagnostică va face distincţia dintre litiaza de organ (apariţia calculului de o singură parte, recidiva de aceeaşi parte, terenul reprezentat de leziuni organice congenitale sau dobîndite ale rinichiului sau căilor excretorii) de litiaza de organism (bilaterală, recidivează mai frecvent, teren reprezentat de o boală generală sau anomalie metabolică).

Diagnosticul diferenţial.

A. Comportă în forma tipică de manifestare - colica nefretică- eliminarea:

a) în primul rînd a unor drame digestive: colica intestinală (colita spastică), pancreatita acută, peritonita acută, ocluzia intestinală, apendicita retrocecală, colica biliară (semne proprii, absenţa semnelor urinare, rinichi normal la ex. clinic şi Rx.);

b) boli genitale: inflamaţii metroanexiale, sarcina extrauterină, torsiuni anexiale, dismenoree (tuşeul vaginal,ex. Rx. tranşează diagnosticul);

c) infarctul renal (vezi p. 558).

d) colicile produse de cheaguri (TBC renourinară, neoplasm renal), debris-urile tisulare (necroza papilară),cazeum (TBC), puroi (pionefroză) sau hidatide (chist hidatic)- intensitate mai mică, nu produc oligoanurie (cu excepţia necrozei papilare); Rx tranşează diagnosticul;

e) colicile hidronefrozei intermitente (cuduri ureterale care închid intermitent bazinetul): absenţa hematuriei (sau existenţa ei foarte discretă), micţiune terminală abundentă, Rx.;

f) colici produse de procese inflamatorii (edem) ale ureterului (ureterite nespecifice-febră, leucocitoză, leucociturie, sindrom cistitic,Rx.).

B. Probleme de diagnostic în formele atipice:

- diagnosticul diferenţial al unei hematurii (vezi p. 545);

- durerile lombare surde crează confuzie cu: lombosciatica, discopatie, metastaze vertebrale, morb Pott, mielom multiplu, spondilite, nevralgie crurală; este obligatoriu repetarea sumarului de urină, pentru a decela o hematurie intermi-

tentă şi o cristalurie patologică, care justifică apoi explorarea Rx;

- infecţie urinară recidivantă şi persistentă-regulă obligatorie: căutarea sistematică a unui factor favorizant local; Rx. elucidează diagnosticul.

Complicaţii. 1. Infecţioase: PN acută sau cronică cu IR ireversibilă, pionefroza, flegmonul perinefretic, septicemie. 2. Mecanice: instalarea în amonte faţă de obstacol a unei dilataţii pielocaliceale; excluderea funcţională a rinichiului (rinichi mut) cînd calculul produce o obstrucţie totală; anurie. 3. Renale: nefropatia obstructivă însoţită de nefrită interstiţială cronică.

Tratament. A. Tratamentul medical comportă:

1. Tratamentul colicii nefretice: atropină sulfurică (o,5 mg x 2-3 ori/24 ore, s.c.), papaverină (o,o4 g x 3/24 ore) scobutil (1 f lo mg la 8-12 ore); amestec antispastic: novocaină 1% (lo-15 ml), atropină o,5 mg şi papaverină 4o mg administrat i.v.; infiltraţiile splanchnicului lombar (2o ml din sol. o,5% de novocaină sau xilină); analgetice i.m. sau p.o.: preparate de pirazolon (Algocalmin, Novalgin, Baralgin), Fortral 1-3 fiole/24 ore; Mialgin 1-3 fiole i.m./24 ore sau 1/2 f i.v. în soluţie diluată de glucoză izotonică; nu se recurge la morfină (accentuează spasmul musculaturii netede); Clordelazin, administrat p.o. (3 x 1 cp de 25 mg) sau Plegomazin administrat i.m. (1-2 f/zi) pentru suprimarea agitaţiei şi efectul de potenţare al substanţelor antispastice şi analgetice.

Uneori aplicaţii calde (pernă electrică) pe regiunea lombară dureroasă (eventual chiar o baie caldă) poate calma durerea.

Nu este indicată cura de diureză în faza iniţială dureroasă: creşte presiunea intrapielică cu rol important în producerea durerii.

După calmarea durerii, se va trece la o analgezie de bază prin administrarea p.o. sau în supozitoare de spasmolitice şi analgetice pentru a obţine o dilatare şi o diminuare a peristalticii căilor urinare (Lizadon, Eupaverină, Buscopan, Scobutil).

In această perioadă este indicată cura de diureză care favorizează migrarea calculului: se va recomanda ingestia de băuturi (apă, ceaiuri de plante cu acţiune diuretică) asociate cu o medicaţie care reglează dinamica ureterală (Rowatinex, Renogal, Cystenal) astfel încît volumul urinar pe 24 h să depăşească 1,5-2 l. Se vor evita apele cu conţinut bogat în calciu.

2. Tratamentul infecţiei urinare asociate: antibioterapie 10-14 zile, în funcţie de sensibilitatea germenului, conform antibiogramei. Dacă nu se obţin rezultate, tratamentul conservator mai poate fi continuat 6-8 săptămîni cu următoarele condiţii: obstacolul nu împiedică excreţia urinii, iar infecţia nu se însoţeşte de frisoane şi hiperleucocitoză, care traduc retenţia de urină infectată, cu pericolul distrugerii parenchimului renal; calculul are tendinţă la migrare. In caz contrar, intervenţia chirurgicală se impune. Cînd calculii nu pot fi îndepărtaţi chirurgical, terapia antibiotică bactericidă se rezervă perioadelor de pielonefrită acută, în intervale fără tulburări administrîndu-se terapie bacteriostatică (Nitrofurantoin, Piridium, Hexametilentetramin), în cure alternante, sub controlul uroculturii cantitative.

3. Tratamentul profilactic şi metodele de dizolvare a calculilor în funcţie de compoziţia lor chimică. S-a dovedit eficace în profilaxia recidivelor, acesta diminuînd de la 40% la 10%. Urmăreşte: scăderea concentraţiei urinare printr-un aport crescut lichidian (cura de diureză); diminuarea aportului substanţelor formatoare de calculi; aport de mediatori care inhibă cristalizarea; modificarea pH-ului urinar; combaterea infecţiei.

1. Litiaza calcică. Existenţa hipercalciuriei va fi cercetată la toţi bolnavii care elimină calculi ce conţin calciu; afirmarea ei impune cercetarea cauzei ce o produce: hiperparatiroidism (adenom al glandelor paratiroide): beneficiază de tratament chirurgical; disfuncţie tubulară (acidoză renală tubulară): săruri alcaline de sodiu şi potasiu; resorbţie intestinală crescută (hipervitaminoză D): restricţie a aportului alimentar în Ca (regim sărac în lapte şi derivate, apă săracă în săruri de Ca); se poate administra fitatul de sodiu

(Phytat DB) 6 g/24 h sau celuloza-fosfat de sodiu (Calcisorb, Reducto) 5-15 g/zi p.o.; tratamentul cu fosfaţi este contraindicat în cazul cînd urinile sînt alcaline sau infectate; hipercalciuria idiopatică: se va administra un diuretic tiazidic (Hidroclorotiazid, Bendrofluoazid) sau hidroxi-izo-indoline (Hygroton), care diminuă excreţia renală a calciului; atenţie la hipokaliemia secundară! Asociată cu o hipofosforemie, beneficiază de tratamentul cu ortofosfat p.o. (6 g de $Na_2HPO_4$ + 1,5 g de $NaH_2PO_4$ în 3 prize pe zi).

In litiaza cu oxalat de calciu, regimul trebuie să diminueze simultan aportul în Ca şi oxalat (suprimarea ciocolatei, ceaiului, căpşunilor, spanacului, cacao); se va administra acid succinic (Succinimida): scade oxaluria prin reducerea acidului glioxilic, precursor imediat al acidului oxalic; doza 9 g/zi în 3 prize.

In litiaza fosfatică se indică dieta hipofosforată şi administrarea gelului de aluminiu (Lithiagel, Basalgel, Aludrox) în asociaţie cu diureticele. Urinile vor fi acidifiate cu mandelamină sau acidolpepsină. Se va combate energic infecţia urinară.

Tratamentul litiazei calcice necesită mai mulţi ani.

2. Litiaza urică: diureză alcalină abundentă, regimul sărac în purine şi proteine este suficient pentru a împiedica recidiva calculilor de acid uric, permiţînd chiar disoluţia calculilor in situ. Pentru alcalinizarea urinilor se recomandă administrarea bicarbonatului de Na 10-20 g/24 h, soluţia Eisenberg (40 g ac.citric, 60 g citrat de Na, 66 g citrat de K, 6 g extract aurantii şi sirop simplu pînă la 600 ml) cu menţiunea de a înlocui citratul de Na cu citratul de K 80-100 ml la bolnavii cu IC şi/sau HTA, sau a produsului Uralit-U. In caz de hiperuricemie este indicat Allopurinolul (Milurit, Zyloric) 300-400 mg/zi. Durata tratamentului: 6-8 luni şi mai mult.

3. Litiaza cistinică: cură de diureză şi alcalinizarea urinii (pH peste 7) cu bicarbonat sau citrat de Na; se poate obţine chiar dizolvarea calculilor. Pentru a diminua cistinuria se recomandă D-penicilamina, 1-2 g/zi.

4. Litiaza xantinică: diureză alcalină.

B. Tratament chirurgical. Necesită indicaţii individualizate de la bolnav la bolnav şi consultul cu specialistul urolog. Indicaţie cu caracter de urgenţă: colicele nefretice cu anurie care nu au cedat la cateterism ureteral.

Alte indicaţii ale intervenţiei chirurgicale: infecţii urinare rebele, calculi voluminoşi, calculi ureterali ficşi cu hidronefroză, calcul cu ventil, toate cazurile de litiază ureterală obstructivă în care calculul nu se elimină spontan.

## INSUFICIENTA RENALA ACUTA (IRA)

Definiţie: reducerea acută a funcţiei renale sub pragul menţinerii unei homeostazii biochimice fiziologice. Componentele sale sînt: o tulburare funcţională, constînd din vasoconstricţie renală cu ischemie corticală şi o lezare anatomică, necroză tubulară acută.

Semn principal: hiperazotemia însoţită de oligurie sau anurie (diureză sub 1oo ml/24 ore). Evoluţia spontană se face de obicei către o comă uremică.

Etiologie. IRA poate fi: prerenală, renală şi postrenală.

I. Prerenală. Este vorba de condiţii circulatorii, care reduc fluxul sanghin renal, cu ischemie renală consecutivă şi oprirea secreţiei de urină; netratate la timp, aceste condiţii pot duce la necroză tubulară şi eliberarea de nefrotoxine. IRA prerenală are loc în: stări de şoc, insuficienţă cardiacă acută, stări de deshidratare, supradozaj de amine vasopresoare, anuria prin vasoconstricţie renală reflexă hiperalgică (infarct renal, obstrucţie ureterală, şoc traumatic).

II. Renală. Se asociază vasoconstricţie renală cu leziuni anatomice: primitiv glomerulare, primitiv tubulare sau secundar tubulare în ischemii prelungite. Circumstanţe etiologice:

a) Aceleaşi tulburări circulatorii care duc la anurie prerenală, prin intensitatea şi durata ischemiei renale, pot duce la alterări anatomice tubulare: "necroza tubulară".

b) Necroze tubulare acute: şocul prelungit, rinichiul de

strivire (crush syndrom), reacţii transfuzionale, hemoliza intravasculară, hemoglobinurie şi mioglobinurie paroxistică; arsuri grave; intoxicaţii cu agenţi chimici: pesticide (DDT, parathion), tetraclorură de carbon, tricloretilen, Pb, P, As, Hg (sublimatul coroziv) etc.; intoxicaţii medicamentoase: fenacetină, fenilbutazonă, sulfamide, salicilaţi în doze masive, antibiotice (neomicină, kanamicină, bacitracină, polimixină), diuretice, administrare în doze foarte concentrate de substanţe osmotice (glucoză, dextran, manitol).

c) Glomerulonefrita acută şi IRA din GNC şi nefroangioscleroza malignă.

d) Glomerulonefrita acută ocluzivă din diverse colagenoze (LED, PAN) sau din afecţiuni imunoalergice (sindrom Schönlein-Henoch, sindrom Moskowitz, purpura fulminans, în care se produce o angeită hiperergică necrozantă sau trombozantă).

e) Pielonefrita acută gravă.

f) Infarctizări renale multiple în: CIVD, embolii sau tromboze arteriale renale de diverse origini.

III. Postrenală. Se produce consecutiv unui obstacol mecanic pe căile excretorii; se întîlneşte în: calculoză bilaterală, hipertrofie de prostată, tumori stenozante afectînd ambele uretere, procese ureterale inflamatoare, boala Ormond (fibroza retroperitoneală), cu includerea ureterelor.

Tablou clinic. IRA evoluează în două stadii: faza oligoanurică şi faza de reluare a diurezei, marcată la început de poliurie.

In faza oligoanurică tabloul clinic este constituit din asocierea simptomelor afecţiunii cauzale (intoxicaţie, şoc, glomerulonefrită etc.) cu semnele de intoxicaţie uremică: oboseală, stare de rău general , cefalee; anorexie, vărsături uneori incoercibile, limbă prăjită, halenă amoniacală, sughiţ, diaree, tahipnee, respiraţie acidozică Kussmaul sau Cheyne-Stokes; diateză hemoragică (de obicei prin CIVD precum şi prin fragilitate capilară); pericardită uremică (rară în uremia acută); somnolenţă, fibrilaţii musculare, convulsii, stare de agitaţie psihomotorie, semicomă cu perioade scurte de luciditate, comă în formele foarte grave; se adaogă semnele dezechilibrelor hidroelectrolitice.

Tablou biologic: retenţia de substanţe azotate: uremie şi hipercreatinemie, care cresc progresiv în scurt timp; acidoză renală: RA scăzută; creşterea produşilor de putrefacţie intestinală (indol, scatol, fenol, guanină); tulburări electrolitice: creşterea progresivă a potasiului (reflectată şi ECG); sodiul de obicei scăzut; hipocalcemie cu hipermagneziemie; în urină: albuminurie, hematurie, cilindrurie, leucociturie, în funcţie de etiologie; radiologic se poate găsi: pulmonar, opacităţi floconoase "în fluture"; semn negativ foarte important: la ascultaţia plămînului nu se găsesc modificări; cardiac: cardiomegalie prin decompensarea inimii sau prezenţa unei cantităţi de lichid pericardic.

Evoluţia IRA oligoanurică este deosebit de gravă, mortalitatea variind, după autori şi etiologie, între 4o-7o%.

Diagnostic diferenţial. Se va face cu:

- uremia extrarenală: apare după vărsături sau diarei importante; hiperazotemia se corectează rapid după administrarea de clorură de sodiu hipertonică; RA normală sau crescută; hipocloremie şi hiponatremie;

- comele convulsive: mai ales cele toxice (pesticide, HIN, fenotiazine);

- tulburări neuropsihice apărute la un uremic consecutiv administrării intempestive sau supradozate a unor medicamente: cortizonul, penicilina (comiţialitate, tulburări psihice), barbituricele, atropina (delir halucinator), PAS, HIN (tulburări psihice), fenilhidantoina (trismus), haloperidol (contracţii generalizate extrapiramidale), comă cerebrală prin hemoragie sau tromboză (supradozare de anticoagulante, hipotensoare).

Tratamentul. In faza oligoanurică, în afară de repausul absolut la pat, măsurile terapeutice în IRA organică instalată comportă: tratament etiopatogenic; tratament fiziopatologic: controlul tulburărilor homeostaziilor mediului intern, pînă la reluarea funcţiilor renale; tratament simptomatic.

A. Tratamentul etiopatogenic. Trebuie să fie mai ales profilactic, adică aplicat în faza de latenţă a insuficienţei renale şi apoi continuat, în caz de apariţie a oligoanuriei, paralel cu tratamentul fiziopatologic. El comportă: combate-

rea şocului hipovolemic, a hemoragiilor, a deshidratărilor, a colapsului, a vasoconstricţiei reflexe sau prin supradozaj de vasopresoare (procaină 1% i.v., 10 ml, sau infiltraţie lombară cu procaină sau xilină sol. 0,5-1%, 40-80 ml); înlăturarea sau neutralizarea agentului toxic ischemic (spălătură gastrică, antidot, DMP în intoxicaţiile cu metale grele), antibiotice (penicilină, ampicilină, oxacilină) în caz de etiologie infecţioasă, administrate în doze medii; îndepărtarea uroobstrucţiilor; heparină în caz de CIVD, glomerulonefrită acută, vasculită alergică (300-400 mg/24 ore).

B. Tratametul fiziopatologic.

1. Regimul dietetic al anuricului are drept principiu maximum de calorii cu minimum de elemente nocive: apă, sare, potasiu (interzise fructele, zarzavaturile, legumele), proteine. Deci regim glucolipidic fără sare şi un minim de apă (500 ml în absenţa de pierderi extrarenale şi diureză), cu o cantitate de 2000 de calorii/zi, constînd din: orez fiert sub formă de pireu, paste făinoase, unt, untdelemn, cîţiva biscuiţi, zahăr, eventual dulceaţă. Pîinea, lactatele, ouăle, carnea, peştele vor fi suprimate.

Dacă bolnavul nu poate înghiţi sau vomită, calea orală va fi înlocuită prin administrarea regimului pe sondă. In comă sau precomă, precum şi în caz de diaree, se va administra glucoză 5%, i.v., ritmul de perfuzare netrebuind să depăşească 0,4 g glucoză/kilocorp/oră. Dieta va fi suplimentată cu vitamine.

2. Echilibrul hidric. Cantitatea de lichide în 24 de ore în caz de anurie totală va fi de 500 ml. La aceasta se va adăuga: eventuala diureză, pierderile patologice (vărsături, diaree, aspiraţii gastroduodenale şi 50-60 ml pentru fiecare grad de febră). Cînd calea orală nu este posibilă, cantitatea necesară de lichide se va da i.v., în perfuzie lentă, sub formă de glucoză 20%; idealul este să se obţină o pierdere ponderală zilnică în jur de 300 g.

Eventuala depleţie hidrosodată se suspicionează cînd scade TA şi umplerea venoasă a jugularelor şi a venelor mîinilor şi picioarelor se face defectuos; anamneza indică vărsături, diaree, hipertermie, transpiraţii; biologic, semnul

cel mai caracteristic este creşterea proteinelor serice. Corectarea hipovolemiei se va face atent (ideal, sub controlul presiunii venoase centrale).

3. Sodiul: dacă la început nu există retenţie excesivă de Na, se vor da 800 mg-1 g (30-40 mEq) ClNa/24 ore, în perioada anurică; în caz de edeme importante: 300-500 mg (10-20 mEq)/24 ore; în caz de pierdere de Na sau IR funcţională se va da ClNa în funcţie de Na plasmatic.

4. Tratamentul hiperkaliemiei. Trebuie făcut foarte prompt, mai ales cînd există o dezvoltare rapidă a hiperkaliemiei atestată electrocardiografic. Se vor administra: 50-100 ml calciu gluconic 10%, în 15 min. şi bicarbonat de Na 2-3%, 10-50 ml (scad potasemia prin alcalinizare); perfuzie de soluţie glucozată hipertonică 25-50 g i.v. asociată cu insulină, 10-20 UI; sulfat de polistiren 60 g + 100 g sorbitol, p.o.; această medicaţie poate fi dată şi pentru a preveni hiperkaliemia. Atenţie la cardiacii digitalizaţi!. Se pot combina toate aceste trei mijloace.

Cînd potasiul atinge 7 mEq/l, indicaţie absolută de rinichi artificial.

5. Corectarea acidozei: se va face în principiu cînd rezerva alcalină scade la 15 mEq/l, iar pH-ul sub 7,25. Se poate administra Na bicarbonic sol. 14‰, 200-300 ml/zi, dar sub controlul permanent al pH-ului sanghin, pentru a nu se produce alcaloză. Este suficient să se realizeze o RA de 18 mEq/l. Supradozarea poate duce la manifestări tetanice; de aceea se va asocia calciu gluconic; de asemenea, supradozarea poate da tulburări psihice, comiţiale, eventual chiar edem pulmonar. Din acest motiv este de preferat să nu se depăşească un ritm de perfuzie de peste 50 mEq $NaHCO_3$ pe oră.

Dat fiind că sodiul din bicarbonat poate produce edem celular sau interstiţial, iar THAM-ul poate agrava hiperkaliemia, deci este rar indicat în caz de acidoză gravă, se preferă dializa extrarenală, aceasta permiţînd corectarea, în acelaşi timp, şi a unor dezechilibre hidroelectrolitice.

Măsurile conservatoare de mai sus nu vor fi încercate decît în măsura în care nu există încă de la început indicaţie de epurare extrarenală sau starea clinică şi biologică

tind să se amelioreze. In caz contrar, se va recurge la metode de dializă extrarenală.

Indicaţiile hemodializei sînt:

- Indicaţii clinice: tulburări respiratorii exprimate prin respiraţie de tip acidotic Kussmaul; tulburări nervoase (agitaţie, tresăriri musculare, depresiune), anunţînd instalarea precomei şi a comei; complicaţii abdominale (peritonită circumscrisă, meteorism foarte accentuat, ileus, vărsături frecvente şi abundente).

- Indicaţii biologice: cînd ureea sanghină creşte rapid către 2 g/l, sau kaliemia atinge 7 mEq/l, sau RA scade sub 12 mEq.

Dializa peritoneală este mult mai puţin eficientă; va fi rezervată cazurilor cu sîngerări gastrointestinale sau cu simptome cerebrale accentuate, mai ales cînd se bănuieşte o sîngerare intracerebrală.

C. Tratamentul simptomatic.

1. Tratamentul medicamentos al anuriei. Două substanţe au fost propuse: manitolul, care provoacă diureza prin stimulare osmotică, şi un diuretic, furosemid, în doze foarte ridicate.

a) Manitolul este indicat numai în faza incipientă a IRA, cînd este de presupus că nu s-au constituit complet leziunile anatomice, deci imediat după agresiunea iniţială, înainte de a se instala oligoanuria. Se perfuzează din sol. 10%, 100-150 ml, în 3-4 ore (maximum 500 ml/24 ore) alternîndu-se cu sol. electrolitice echilibrate (manitolul provoacă fugă de $Na^+$, $Cl^-$, $K^+$).

b) Furosemidul: a redus substanţial numărul bolnavilor oligoanurici supuşi epurării extrarenale, permiţînd în numeroase cazuri reluarea diurezei; două condiţii se cer: precocitatea administrării şi corectarea prealabilă a altor dezordini fiziopatologice, ca hipovolemia şi starea de şoc. Posologii recomandate: 2 g în 2 ore; 150 mg, i.v., tot la trei ore, timp de 12 ore; 120 mg, i.v., repetate, în caz de răspuns, la 3-4 ore pînă la doza de 1-3 g în 24 ore; pentru a evita accidentele unei deshidratări, se va măsura debitul urinar orar şi se va face perfuzie echivalentă cu glucoză 5% + 6 g ClNa şi

1,5o g ClK/l (sub controlul electrolitemiei).

2. Antibioterapia. Se vor folosi în doze moderate antibioticele care au o toxicitate renală redusă: penicilină, ampicilină, oxacilină, eritromicină.

3. Respiraţia Cheyne-Stokes: miofilin, 1-2 fiole,i.v.

4. Greaţa şi vărsăturile: largactil, 25 mg, i.m., înaintea meselor cu 1/2 oră.

5. Fasciculaţiile musculare: calciu gluconic i.v.; dacă se asociază cu semne de tetanie: largactil; cînd nu cedează şi apar şi convulsii: indicaţie de dializă extrarenală.

6. Stările de agitaţie, stările confuzionale: diazepam sau hidroxizin, i.v.; largactil, i.m.; cloralhidrat (1,5-2 g) în clismă cu julep gumos 3o g. In caz de eşec al acestor medicaţii, dializă extrarenală.

Ce trebuie evitat în IRA: forţarea diurezei prin lichide abundente (pericol de hiperhidratare); administrarea intempestivă de electroliţi, fără un control biologic riguros; corticoizii; antibioticele care sînt nefrotoxice în IR; digitalicele: pericol de tulburări de ritm foarte grave.

Tratamentul IRA în stadiul poliuric. Restabilirea funcţiilor renale, anunţată de poliurie, apare în medie după 12-14 zile de anurie.

Tratamentul în această fază are drept scop trecerea progresivă la un regim dietetic mai larg, crescîndu-se cantitatea de apă, sare şi potasiu, în funcţie de diureză (eventual,ionogramă sanghină şi ionogramă urinară). Lucrul acesta se va efectua introducînd mai întîi fructe care aduc apă, elemente minerale şi, mai ales, potasiu.

In principiu regimul va fi uşor hipercaloric, hiperglucidic, normolipidic, hipoproteic, hiposodat. Pentru a evita hipokaliemia, care se produce în acest moment, alături de fructe se vor adăuga zarzavaturi, sucuri. Clorura de sodiu se va introduce progresiv în alimentaţie, bolnavul ajungînd la un regim normal sărat cînd diureza atinge 1-1,5 l. In ceea ce priveşte aportul hidric, bolnavul va fi lăsat să bea după sete (5oo-8oo ml peste pierderile totale zilnice). Proteinele animale se introduc cînd ureea ajunge în jur de 1,5o g, începînd cu o,5o g/kilocorp/zi (albuş de ou, iaurt, carne). Apoi

regimul va fi îmbogăţit progresiv, evitînd aporturile exagerate de apă şi sare. Cîteva săptămîni va fi necesar un aport zilnic de 3-5 g potasiu.

## INSUFICIENTA RENALA CRONICA (IRC)

Termen final, comun evoluţiei unui mare număr de nefropatii cronice, implicînd o alterare ireversibilă şi o scădere progresivă a numărului nefronilor funcţionali, IRC cuprinde ansamblul manifestărilor clinico-biologice datorate incapacităţii rinichilor de a menţine normală compoziţia mediului intern.

Cauzele principale care duc la distrucţia parenchimului renal sînt (în ordinea importanţei): 1. Nefropatiile interstiţiale, în care primul loc îl ocupă pielonefritele cronice. 2. Nefropatiile glomerulare primitive şi secundare, în special GNP. 3. Nefropatiile vasculare (nefroangioscleroze), consecinţa evoluţiei cronice a unei HTA (indiferent de origine). 4. Nefropatii congenitale: rinichi polichistic, cel mai frecvent. 5. Alte nefropatii: nefropatie endemică balcanică, IRA.

Evoluţia către cronicitate a acestor afecţiuni duce la leziuni secundare atingînd ansamblul nefronului, precum şi la ştergerea gradată a particularităţilor fiecărei nefropatii, cu instalarea unor alterări funcţionale uniforme. Dat fiind că rinichii posedă o capacitate funcţională larg excedentară, leziunile renale responsabile de IR pot evolua mult timp, înainte ca funcţiile rinichiului să apară net deficitare. Este stadiul de insuficienţă funcţională renală (IR latentă) caracterizat printr-o scădere a rezervei renale, evidenţiabilă numai prin clearance-uri, probe de concentraţie şi diluţie, test PSP; ureea şi creatinina rămîn în limite normale. Această fază se prelungeşte pînă cînd funcţia globală a rinichilor este redusă cu 50-60%. Stadiul al doilea este considerat ca fiind debutul IR propriu-zise, IR compensată, în care rinichii menţin cu dificultate funcţiile lor excretorii şi reglatorii, apărînd hiperazotemie moderată, uşoară anemie, poliurie şi nicturie (Cl.creatinină=50-30 ml/

min). Echilibrul nu mai poate fi susţinut nici în condiţii normale, apărînd o creştere mai marcată a azotemiei, însoţită de acidoză, hiponatremie, hipocalcemie şi hiperfosforemie, anemie gravă, izostenurie. Stadiul terminal al IRC este sindromul uremic, în care pe primul plan se instalează manifestările clinice. Se observă două grupuri de sindroame: cele care rezultă din imposibilitatea rinichilor de a asigura funcţia lor excretoare şi reglatoare (oligurie, edeme, acidoză, hipocalcemie, hipermagneziemie) şi cele care se datoresc retenţiei de substanţe toxice (manifestări psiho-neurologice, simptome digestive, dezordini hematologice, tulburări gastro-intestinale, semne cutanate, osoase).

Tablou clinico-biologic

A. Consecinţele biochimice ale IRC

a) Retenţia azotată apare ca un mecanism compensator, explicabil prin faptul că necesitatea eliminării aceleiaşi cantităţi de metaboliţi în condiţiile scăderii capacităţii de epuraţie (scăderii volumului FG), implică creşterea concentraţiei acestor substanţe în ultrafiltratul glomerular.

Creşterea ureei şi creatininei nu pot fi legate de manifestările clinice ale IRC. Mai strîns corelată cu aceste manifestări pare a fi creşterea acidului guanidino-acetic, a acizilor fenolici, indicanului, aminoacizilor aromatici, acidului oxalic şi a unor polipeptide cu greutate moleculară mică. Ureea şi creatinina reprezintă martorii uşor măsurabili ai acumulării acestor metaboliţi toxici.

b) Dezordinile hidroelectrolitice

1. Eliminarea apei. Scăderea puterii de concentraţie a urinii este un deficit funcţional constant şi precoce al IRC, fiind datorat procesului de diureză osmotică, prin creşterea încărcăturii apoase şi ionice pe nefron funcţional, dar şi unei scăderi a capacităţii de reabsorbţie a apei la nivelul tubului distal şi colector, datorată alterării irigaţiei sanghine a zonei medulare cu perturbarea sistemului multiplicator în contra-curent (scade gradientul de osmolaritate cortico-papilar). Scăderea puterii de concentraţie determină, la rîndul ei, poliuria: rinichiul este obligat să excrete un volum de apă mai mare pentru a elimina produşii metabolici. Vo-

lumul urinar poate atinge 5o-6o% din vol. FG în loc de 1% cît este normal. Această poliurie rămîne relativ moderată, 3-4 l/ 24 h (nici nu poate fi mai mare pentru că numărul de nefroni funcţionali este mic). Astfel insuficientul renal este foarte sensibil la variaţiile de aport hidric: restricţia hidrică, pierderile prin vărsături, diaree, modifică foarte puţin diureza determinînd apariţia pe neaşteptate a unei stări de deshidratare severă, iar un exces de aport conduce rapid la o hiperhidratare.

Intr-un stadiu mai avansat este alterată şi puterea de diluţie, hipostenuria evoluează către izostenurie, osmolaritatea urinară devenind fixă, identică cu cea plasmatică (3oo mOsm = 1o1oo); rinichii sînt total incapabili de a-şi adapta volumul urinar la nevoile de hidratare ale organismului.

2. Sodiul. Dacă bolnavul cu IRC poate într-o anumită măsură să-şi adapteze echilibrul sodic, această zonă de adaptare este foarte îngustă şi în acelaşi timp, mult mai puţin promptă. La un aport zilnic de 2-8 g sare, echilibrul sodic este menţinut multă vreme stabil. Pe de altă parte, în IRC există o pierdere urinară crescută de sodiu concomitentă însă cu o incapacitate de a elimina o supraîncărcare sodată. Dacă reabsorbţia proximală de Na este scăzută prin creşterea sarcinii osmotice excretate pe nefron intact, în acelaşi timp există factori care, la nivelul tubului distal, favorizează reabsorbţia Na (mai ales hiperactivarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron). Este prezentă deci o acţiune simultană a unor factori care au un efect diametral opus şi a căror rezultantă este pierderea unei cantităţi obligatorii şi fixe de Na: 1o-2o mEq/zi. Orice ingestie în plus va determina o retenţie sodică, agravînd HTA, declanşînd o insuficienţă cardiacă sau producînd edeme, orice ingestie în minus sau pierdere excesivă (vărsături, diaree) implicînd o depleţie de sodiu. Diagnosticul pierderii de Na se va face măsurînd natriureza: o natriurie mai mare de 5-1o mEq/l, concomitentă unei depleţii volemice importante şi/sau unei hiponatremii, fiind foarte sugestivă.

3. Potasiul. Pierderea şi excreţia de K este remarcabil

conservată, şi chiar la distrucţii renale de 80-90%, K plasmatic poate rămîne normal sau numai uşor crescut.

a) <u>Hiperkaliemia</u> nu apare, în general, decît în faza terminală, mai ales la bolnavii oligurici. Totuşi, o supraîncărcare cu K nu poate fi excretată normal, un exces de aport, o creştere a catabolismului, un puseu important de acidoză sau administrarea de diuretice care inhibă secreţia aldosteronului, ducînd rapid la o hiperpotasemie.

b) <u>Hipopotasemia</u> apare în trei circumstanţe principale: pierderi extrarenale asociate cu deficit de aport, tratament neraţional cu diuretice şi cînd cauza principală a IRC este o pielonefrită cronică, în care există o pierdere obligatorie de K urinar.

III) <u>Acidoza renală</u>. Se caracterizează prin: apariţie tardivă, instalare insidioasă, stabilitate îndelungată a tulburărilor acido-bazice minime. Instalarea acidozei se datoreşte pierderii progresive a capacităţii rinichiului de producere a acidităţii titrabile, apoi scăderii capacităţii de a reabsorbi bicarbonaţii, şi finalmente, scăderii FG (pe măsură ce alterările renale se agravează) a anionilor neresorbabili acceptori de ioni $H^+$ (fosfaţi, sulfaţi). Concentraţia sanghină a $HCO_3^-$ ajunge să scadă în jur a 16-20 mEq/l. Apariţia unei hiperventilaţii alveolare compensatorii, care duce la scăderea $pCO_2$, face ca pH-ul să nu fie decît moderat scăzut. Dacă producţia de acizi creşte în mod acut (diaree, episoade febrile), acidoza poate deveni foarte importantă alterînd contractilitatea miocardică şi favorizînd apariţia tulburărilor de ritm. Pe plan clinic acidoza se manifestă printr-o dispnee cu hiperventilaţie, care poate lua aspectul unei respiraţii Kussmaul.

IV) <u>Dezordinile metabolismului fosfo-calcic; osteodistrofia renală</u>. Hiperfosforemia şi rezistenţa la vit.D sînt cei doi factori principali responsabili. Hiperfosforemia apare cînd FG scade sub 25 ml/min, ea ducînd la depăşirea produsului de solubilitate fosfo-calcică, cu precipitarea Ca în organism şi hipocalcemie secundară. Scăderea Ca stimulează paratiroidele, crescînd secreţia de parathormon, care la rîndul lui stimulează rezorbţia osteoclastică şi osteoliza osteocitară. Apar două tipuri de leziuni osoase: 1. osteomalacia-

matrice osoasă necalcificată, survine într-un stadiu relativ precoce al IRC şi 2. osteita fibroasă= arhitectură osoasă remaniată şi deformată, survine într-un stadiu mai avansat. In plus pot apare calcificări metastatice în muşchi, tendoane, sinoviale. Pe plan clinic apar dureri osoase, iar în caz de leziuni întinse apar perturbări grave ale aparatului locomotor, cu atrofie musculară şi fracturi spontane. Radiologic: focare de osteoliză, hiperostoză sau osteoscleroză a marginilor superioare şi inferioare ale vertebrelor. Un indice precoce al osteopatiei renale este creşterea fosfatazei alcaline.

6) Magneziul. Administrarea de laxative pe bază de Mg poate să ducă la o hipermagneziemie (clinic: slăbiciune musculară, atenuarea progresivă a ROT, somnolenţă, chiar comă asociată cu depresie respiratorie). Scăderea magneziemiei, în caz de insuficienţă de aport, diaree, vărsături, poate da mişcări atetozice, tremurături musculare difuze, convulsii (greu de diferenţiat de tulburările neurologice).

B. Manifestările clinice ale IRC.

1. Simptome neuro-psihice: a) polinevrita periferică, localizată la membrele inferioare (parestezii sub formă de înţepături şi furnicături, dureri sub formă de arsuri, senzaţie de prurit difuz; mai tîrziu apare o neuropatie senzitivo-motrice); b) atingeri musculare sub formă de crampe repetate, fasciculaţii şi tremurături; c) tulburări psihice: iritabilitate, memorie deficitară, apoi tulburări de caracter şi comportament, episoade euforice alternînd cu depresiune; în stadiile terminale apar dezorientare şi confuzie crescîndă, pînă la somnolenţă, comă vigilă şi apoi coma carus. Mioclonii1e (la nivelul diafragmului dau un sughiţ incoercibil) preced apariţia unor zone de decerebrare.

Hiponatremia, acidoza, deshidratarea, administrarea necontrolată de droguri sedative pot precipita o stare comatoasă, care nu trebuie confundată cu cea datorată fazei terminale a IRC (ameliorarea acestor tulburări corijează rapid starea bolnavului).

2. Simptome digestive. Anorexia, greţurile şi vărsăturile matinale, diareea sînt simptome obişnuite în uremie, putînd

duce la deshidratare severă. Sînt datorate iritării gastro-intestinale de către amoniac, rezultat din ureea scindată de către bacteriile intestinale. Din aceeași cauză apar ulcerații ale mucoasei bucale și ale parotidelor.

3. Manifestări cardio-vasculare. a) Pericardita, consecință directă a retenției azotate, se manifestă prin dureri retrosternale surde, dar mai ales prin frecături pericardice intense. b) O insuficiență cardiacă progresivă se grefează îndeosebi pe o cardiopatie hipertensivă. c) HTA este frecvent asociată sau precede IRC, accentuînd evoluția nefropatiei.

4. Manifestările respiratorii. Frecvent, aspect radiologic tipic: opacități dense, omogene, bilaterale, ce pornesc din hil către periferie în formă de "fluture", lăsînd liberă către pleură o zonă îngustă hiperaerată. Este aspectul numit "plămîn uremic" ("fluid-lung"), ce ține de un exudat fibrinos interstițial legat de o retenție azotată importantă și de o hiperhidratare. Semnele stetacustice sînt însă minime.

5. Manifestări hematologice. a) Anemia, manifestare constantă în IRC (p. 306 ). b) Tulburări de coagulare, frecvente în IR terminală, se manifestă prin hemoragii la nivelul pielii, mucoaselor buco-naso-faringiene și gastro-intestinale. Rezultă dintr-un deficit calitativ al trombocitelor (inhibiția factorului 3 plachetar și un defect de adezivitate) și prin creșterea fragilității capilare. Factorii responsabili sînt ușor dializabili.

6. Manifestări cutanate: papule mici, vezicule, uremide, echimoze, purpure și cel mai caracteristic, culoarea galben-murdar a tegumentelor (prin anemie și acumulare de urocromogen). Un prurit intens, rezistent la tratament, poate chinui bolnavul (depozite cutanate de Ca).

Toate manifestările clinice descrise anterior nu sînt decît rareori prezente la același bolnav.

Cîteva principii în diagnosticul IRC

a) Dozarea ureei sanghine este testul care ridică cel mai frecvent suspiciunea unei IRC latente. Dar nivelul azotemiei constituie doar un test de orientare, urmarea lui logică fiind dozarea creatininemiei. Persistența incertitudinii

cere determinarea clearance-ului ureei sau, de preferat, al creatininei (valorile lor trebuie corelate cu debitul urinar). Se poate vorbi de IRC cînd Cl.creatininei este mai mic de 60 ml/min.

N.B. Este mai bună o dozare bine făcută a creatininemiei decît un clearance aproximativ.

b) Interogatoriul dă date foarte preţioase pentru diagnosticul etiologic: GN acute şi cronice, pielonefrite, obstrucţii pe căile excretoare, polichistoze şi nefropatii familiale, locurile unde trăiesc pacienţii (nefropatia de Balcani ), boli sistemice (diabet,LED), consum de medicamente nefrotoxice, HTA necontrolată etc.

c) Depistarea unei boli supaadăugate sau a unei complicaţii care suplimentează pentru moment IRC, dar care sînt reversibile: 1. scăderea volumului circulant eficace: regim fără sare, vărsături, diaree, insuficienţa cardiacă globală; 2. infecţie urinară: prescripţia unei medicaţii nefrotoxice; 3. obstacole pe căile excretoare (litiază, adenom de prostată).

## Tratamentul IRC

Astăzi, graţie hemodializei periodice, insuficientul renal cronic nu mai este privit ca un veritabil condamnat, ci chiar dacă evoluţia spontană a nefropatiei cauzale nu poate fi încă oprită, bolnavul poate fi menţinut în condiţii de viaţă cît mai normale.

### Tratamentul conservator

1. Recomandări generale: limitarea activităţii fizice; prelungirea repaosului la pat; evitarea frigului şi intemperiilor, infecţiilor intercurente; este total contraindicată vaccinarea.

Toleranţa medicamentoasă este foarte scăzută în IRC. Medicamentele vor fi date numai cînd sînt strict necesare, şi cu mare prudenţă, mai mult de o treime din manifestările neuro-psihice în IRC sînt secundare intoleranţelor medicamentoase. Medicamentele cele mai periculoase sînt: antibioticele aminozidice, cefaloridina, nitrofurantoinul, sulfamidele hipoglicemiante, digitalicele (Digoxin) şi barbituricele cu acţiune prelungită (vezi şi IRA, p. 584 ). Sînt foarte utile tabelele care calculează doza de administrat în funcţie de

Cl. creatininei. Se vor evita asocierile medicamentoase.

2. Regimul dietetic corect constituie baza tratamentului conservator.

a) Restricţia de proteine nu este similară cu un regim fără carne. Nu carnea, ouăle, laptele sînt interzise, ci aportul de proteine vegetale care cresc în mod inutil reziduurile azotate neeliminabile. Este util a se folosi pîinea şi pastele făinoase "aproteice", preparate din făină fără gluten. Mult timp nu este necesară nici o restricţie proteică, ea urmînd a fi începută cînd Cl.cr. scade sub 3o ml/min şi adaptată în funcţie de gradul insuficienţei renale (vezi tabelul XXVIII ). Se recomandă 35o-4oo g glucide pe zi şi 8o-9o g lipide, cu o suplimentare a aportului de ~~proteine~~ vitamine. Pentru stabilirea practică a unui regim se poate folosi tabelul XXIX.

b) Aportul hidric cotidian trebuie să se adapteze poliuriei care însoţeşte IRC, evitînd riscul deshidratării sau al intoxicaţiei cu apă. Va fi reglat după sete şi va fi repartizat uniform în 24 h (bolnavul va bea o cantitate de apă după fiecare micţiune nocturnă). Urmărirea echilibrului hidric se va face prin determinarea zilnică a greutăţii, volumului urinar şi controlul prezenţei eventualelor edeme. Limitarea lichidelor se face numai în faza terminală, oligurică, a IRC.

c) Aportul sodat nu va fi limitat strict decît în caz de HTA, insuficienţă cardiacă congestivă, edeme. In celelalte cazuri trebuie adaptat pierderii urinare obligatorii de Na, norma unei diete hiposodate aplicate de principiu fiind total greşită. Cel mai bine este ca această adaptare să se facă după natriureza din 24 h (17 mEq Na corespund la 1 g NaCl) şi toleranţa clinică (greutate,TA). Pentru un control mai strict se poate, de exemplu, prescrie un regim desodat la care se adaugă un anumit număr de tablete de 1 g NaCl.

d) Aportul de potasiu. Pentru prevenirea unei hiperkaliemii vor fi evitate: alimentele care conţin mult K (fructe uscate, banane, ciocolată), "sarea de regim" fără Na dar cu K, prescrierea unor diuretice distale ce conservă K. In hiperkaliemii se administrează răşini schimbătoare de ioni: sulfat de polistiren sodic (Kayexalate) 2o-6o g/zi. In cazuri acute: perfuzii cu sol. glucozată şi insulină, cu soluţii de bicarbo-

Tabelul XXVIII.- Aportul proteic şi caloric al dietei în raport cu gradul IRC (adult, fără complicaţii (după D'Amici)

| | Azotemie uree mg% | Creatininemie mg% | FG Cl.cr.ml/min | Dieta Proteine g/kgc/zi | Calorii cal/kgc/zi |
|---|---|---|---|---|---|
| Faza I | sub 6o | sub 2,5-3 | peste 3o | liberă, cel puţin 1 g | liberă |
| Faza II | 6o-1oo | 3-4 | 3o-2o | o,85 | 3o |
| Faza III | 1oo-2oo | 4-1o | 2o-5 | o,5-o,6 | 35 |
| Faza IV | peste 2oo | peste 1o | sub 5 | o,3-o,4 | 35-4o |

Tabelul XXIX.- Regim de restricţie proteică

1. Alimente permise în cantitate controlată

-fiecare porţie indicată conţine 5 g proteine;

-în fiecare zi se vor consuma la alegere: -x porţii din gr.A
-y porţii din gr.B

| Grupa A | | Grupa B | |
|---|---|---|---|
| -Lapte | 15o ml | -Pîine albă nesărată | 7o g |
| -Ouă | 1 buc | -Făină | 5o g |
| -Carne proaspătă (pasăre, vită, porc inclusiv ficat, rinichi limbă) | 25 g | Biscuiţi fără sare (1o g fiecare) | 5 buc |
| | | -Griş | 4o g |
| | | -Paste făinoase | 5o g |
| -Peşte | 3o g | -Orez | 7o g |
| -Iaurt (14o g) | 1 buc | -Cartofi | 25o g |
| -Smîntînă | 2oo g | -Mazăre verde | 75 g |
| | | -Fasole verde | 2oo g |
| | | -Ciuperci | 125 g |

2. Alimente permise după dorinţă, fără restricţii:
a) Legume proaspete şi crudităţi: varză, morcovi, sfeclă roşie, spanac, ridichi, roşii, castraveţi, dovlecei, anginare, sparanghel; b) fructe proaspete: mere, prune, struguri, pere, caise, piersici etc; c) dulciuri: zahăr, dulceaţă, miere de albine, geluri de fructe; d) grăsimi: unt, ulei de măsline, untură topită; e) diverse: ceai, cafea, condimente fără sare, ierburi aromate.

3. Alimente interzise: cărnuri conservate, sărate, afumate; legume conservate (murături, varză acră), legume uscate; condimente sărate; fructe uscate; alcool.

nat (acidoză gravă) sau administrarea de gluconat de Ca; cel mai bine însă: dializă. In cazurile rare de <u>hipopotasemie</u>: aport de K per os (1 g K = 1,9 g KCl = 3,3 g citrat de K = 6 g gluconat de K), spironolactone.

3. <u>Tratamentul acidozei</u>. Medicaţia alcalinizantă trebuie dată cu mult discernămînt şi sub control repetat, dat fiind riscurile pe care le comportă supraîncărcarea rapidă cu Na, tetania, alcaloza prin supradozare. De aceea este preferabil să se lase să persiste o stare de acidoză uşoară care este bine tolerată. Cînd bicarbonaţii plasmatici scad sub 18 mEq/l, se poate administra bicarbonat de Na 2-4 g/zi sau, mai bine, carbonat de Ca 5 g/zi. Pentru a preveni accesele de tetanie se va administra zilnic, i.v., 1o-2o ml gluconat de Ca sol.1o%.

4. <u>Tratamentul tulburărilor fosfo-calcice</u>. Trebuie să fie precoce, de îndată ce FG atinge 3o-4o ml/min (creatininemie de 3-4 mg%) şi constă într-o triplă asociere: hidroxid de aluminiu (Alucol, 2-5 g/zi), Ca şi vit. D. In plus, se va da o dietă hipofosforică cu evitarea produselor lactate, ciupercilor, cerealelor complete. Fosforemia trebuie controlată şi menţinută între 3o-4o mg% pentru a nu risca o depleţie fosforică excesivă ce ar accentua osteomalacia.

Suplimentul de Ca (1 g/zi) se dă sub formă de carbonat de Ca (1 g carbonat de Ca=4oo mg Ca; 1 g lactat de Ca=13o mg Ca; 1 g gluconat de Ca=9o mg Ca).

Vitamina D în doze mari (vit. D3 1o.ooo-2o.ooo chiar 5o.ooo UI/24 ore) va fi dată la bolnavii cu osteodistrofie manifestă radiologic şi confirmată prin biopsie osoasă. Tratamentul se întrerupe cînd FA^x se normalizează, pentru a evita hipercalcemia şi calcificările metastatice.

Paratiroidectomia este indicată în caz de hipercalcemie rebelă, calcificări metastatice evolutive sau prurit sever cînd aceste anomalii sînt însoţite de o creştere a parathormonului circulant.

5. <u>Controlul hiperuricemiei</u> (ac. uric peste 8 mg%) se face cu allopurinol (Milurit,Zyloric) 1oo-4oo mg/zi în tratament continuu, asociind în primele 1o zile o colchicinoterapie (1 mg/zi). Nu se vor folosi uricozuricele.

FA^x = fosfataza alcalină serică.

Valentina - 43614

6) Tratamentul tulburărilor cardio-vasculare

a) HTA. Se preferă antihipertensivele care menţin un flux sanghin renal normal: betablocantele, rezerpina, hidralazina, Alfametildopa, Clonidina. Diureticele au o indicaţie nuanţată, administrarea lor implicînd riscul unei depleţii sodate excesive. Cînd creatininemia creşte peste 3-4mg%, diureticele tiazidice nu mai sînt eficace, furosemidul fiind singurul de utilizat. Doza de administrare: 4o-8o mg/zi la o creatininemie de 3-5 mg%, 8o-12o mg/zi cînd IRC este mai avansată şi chiar mai mult cînd se încearcă eliminarea unei încărcări circulatorii sau a unui EPA. Diureticele distale ce favorizează reabsorbţia de K (Spironolactonă, Amilorid, Triamteren) sînt periculoase. Uneori este mai utilă şi mai avantajoasă menţinerea normală a TA fără diuretice, asociind unui betablocant (Propranolol 8o-16o mg/zi) dihidralazina (Hipopresol 5o-2oo mg/zi) sau metildopa (Aldomet, Dopegyt 25o-75o mg/zi).

In caz de crize hipertensive: Catapresan o,15-o,3 mg, i.v. sau Verapamil (Isoptin) 5-1o mg, i.v..

b) Insuficienţa cardiacă se tratează prin restricţie de sare, administrarea de diuretice şi digitalice. Se preferă digitalicele cu acţiune rapidă (Lanatozid C) şi digitoxina (se elimină la nivelul ficatului). Cînd azotemia creşte peste 1oo mg% celelalte preparate digitalice se administrează în doze reduse pînă la 3o% din dozele normale. Dintre diuretice: Lasix (pînă la 1ooo mg/24 ore).

c) Pericardita: hemodializă.

7. Tratamentul factorilor agravanţi. Reprezintă unul din aspectele cele mai importante ale tratamentului medical conservator al IRC, cercetarea şi suprimarea factorilor agravanţi ducînd la o ameliorare spectaculară a stării bolnavului.

Depleţia hidrosodată, secundară vărsăturilor, diareei sau unui regim desodat neadecvat este cauza cea mai frecventă a agravării funcţionale a IRC. Se vor administra i.v. soluţii saline în cantităţi adecvate şi, odată bolnavul echilibrat, va fi determinată excreţia urinară obligatorie de Na pentru a adapta regimul alimentar. Greţurile şi vărsăturile vor fi combătute prin administrarea de clorpromazină (Clordelazin,

Largactil 25-5o mg/zi), Torecan, Emetiral, novocaină 1%. In caz de vărsături frecvente: post complet și administrarea de lichide, electroliți și calciu pe cale parenterală pentru 1-2 zile. Diareea se va trata cu: T-ra opii 2 x 1o pic/zi, cărbune medicinal, saprosan 3 x 2 dr/zi.

Acidoza va fi corectată rapid prin perfuzie i.v. de bicarbonat sau lactat de Na molar și administrarea de rășini schimbătoare de ioni pentru a scădea K. Se va trata energic un puseu de pielonefrită cu doze de antibiotic adaptate funcției renale.

8. <u>Alte tratamente</u>

a) <u>Complicațiile neuro-musculare</u>. In insomnii vor fi administrate droguri care nu se excretă la nivelul rinichiului: Diazepam, cloralhidrat. In caz de convulsii (frecvente în stările de hiperhidratare): sîngerare 3oo-4oo ml, Hidroxizin, Diazepam, Meprobamat sau Clorpromazină în doze mici repetate; difenilhidantoină (1oo mg/zi) la cei predispuși. Polinevrita uremică este rezistentă la orice medicație, necesitînd un tratament preventiv, precoce, prin hemodializă periodică.

b) In primele două stadii ale IRC se poate administra o medicație anabolică (Madiol, Dianabol 25-75 mg/zi, 2 săptămîni la rînd).

c) <u>Sughițul</u>: Largactil 25-5o mg i.m. sau i.v. x 1-2/24 ore, dihidrobenzoperidol 1 mg i.v.

d) <u>Pruritul</u>: antihistaminice.

e) <u>Anemia</u>: Decadurabolin 1oo mg săptămînal, mai multe luni. Preparate de fier (cînd fierul este scăzut), acid folic 1o mg/zi. Transfuzii de masă eritrocitară numai cînd Hb scade sub 7 g (peste 7 g anemia în IRC fiind foarte bine tolerată).

f) <u>Stările hemoragipare</u> nu au un tratament medical eficient, fiind ameliorate doar temporar de transfuziile de sînge proaspăt, concentrat plachetar și restul terapiei coagulante standard. Numai hemodializa are efect (înlătură factorul toxic).

<u>Epurația extrarenală</u>. Cînd funcția rinichilor scade de așa natură, încît nu se mai pot corecta acceptabil de-

zordinile metabolice, sau cînd restricţia proteică necesară acestei corectări riscă să determine o subnutriţie, tratamentul medical trebuie să cedeze locul hemodializei periodice.

In practică, recurgerea la hemodializă cronică se discută în faţa oricărei IRC cunoscută. Trecerea la hemodializă se va face cînd creatinina plasmatică atinge 12-14 mg% (FG lo ml/min). Fiecare caz trebuie însă evaluat individual (de ex. în caz de neuropatie uremică hemodializa va fi mai precoce). Tendinţa actuală este de a se face dialize cît mai precoce, mai frecvente şi mai scurte.

Singura contraindicaţie o constituie prezenţa unei afecţiuni grave concomitente, care limitează prognosticul la cîteva luni.

Regimul alimentar la bolnavii aflaţi în hemodializă periodică comportă 6o-8o g proteine pe zi, restricţie moderată de K, P, limitare de sare proporţional cu eliminarea Na, administrare de lichide după diureză reziduală (3oo ml + volumul urinar/24 h).

Transplantul renal, cînd reuşeşte, duce la o veritabilă vindecare.

# COLAGENOZE

Termen creat de Klemperer în 1940, pentru a reuni un număr de afecţiuni avînd comun depozite de substanţe fibrinoide în lungul fibrelor de colagen şi în peretele vaselor mici. Actualmente se încadrează aici afecţiuni care, alături de leziuni de colagen, prezintă şi infiltrate limfoplasmocitare, iar altele au numai infiltrate LP, sugerînd o origine autoimună (certă însă numai pentru LED). Sînt incluse aici: LED, PAN, dermatomiozita (polimiozita), sclerodermia, poliartrita reumatoidă, arterita temporală, sindromul Wegener şi sindromul Gougerot-Sjögren.

## LUPUSUL ERITEMATOS DISEMINAT (LED).

Boală autoimună de origine necunoscută, afectînd în 90% din cazuri sexul femenin (între 20-40 ani) şi caracterizată prin atingeri multiviscerale, iar biologic prin prezenţa în ser a o serie de anticorpi, mai ales anti-ADN nativi. Evoluţia are loc în pusee, prognosticul fiind semnat în general de atingerea renală. Manifestările clinice par a fi datorite depozitelor de complexe imune în organele afectate. Etiologia formării autoanticorpilor nu se cunoaşte, dar pare a fi vorba de o deprimare a sistemului limfocitar T.

Tablou clinic: a) febră, slăbire, anorexie; b) atingeri poliviscerale alcătuind, cînd sînt separate sau predominente, diverse forme clinice (vezi mai departe), frecvente fiind atingerile articulare, cutanate, renale, cardiace.

Biologic: a) semne inflamatorii: VSH foarte crescut, alfa$_2$-globuline, Ig A şi Ig M crescute, proteina C reactivă prezentă; b) prezenţa de numeroase anomalii imunologice:

- celulele Hargraves (LE) în 80% din cazuri: fagocitarea de către un PN a unui "corp hematoxilinofil", masă anhistă reprezentînd material nuclear alterat prin fixarea pe nucleu a factorului antinuclear seric;
- fenomenul Haserick: reproducerea in vitro a fenomenului lupic (incubînd celule normale cu un ser lupic);
- anticorpi antinucleari multipli (anti-ARN nucleolar, antidezoxiribonucleici, antihistone etc), dar mai ales anti-ADN nativi, patognomonici pentru LED;

- de asemenea, Ac antileucocitari (leucopenie), antieritrocitari (anemie hemolitică) și plachetari (plachetopenie), antimitocondriali, autoanticorpi variați;
- complexe imune circulante și depozite în diverse organe (+ depozite de complement, astfel că fracțiunile $C_3$ și $C_4$ sînt scăzute în ser);
- scăderea limfocitelor T și creșterea limfocitelor B.

Forme clinice.

1. După manifestări viscerale predominente: forme articulare (nu dau nici deformări, nici semne Rx); cutanate (LE exantematic; facial "în fluture", -"vespertilio", LE discoid; LE cu eritem simetric); renale (proteinurie izolată sau sindrom nefrotic sau sindrom nefritic corespunzînd histologic: GNLM, GNFS, GNM, GN proliferativă difuză); pleuro-pulmonare (pleurezie, opacități variabile, leziuni reticulonodulare); cardiace (pericardită, endocardită Libman-Sachs, miocardită); neuropsihice (stări depresive, halucinații, manii, crize comițiale, paralizii); forme abdominale ("hepatită", ciroză, diaree, formă cu dureri abdominale); forme cu manifestări hematologice: splenomegalie, adenomegalii (6o% din cazuri), anemie ("inflamatorie", dar mai ales hemolitică cu autoanticorpi), leucopenie, plachetopenie, anticoagulanți circulanți (pot da hemoragii, mai ales după biopsie renală).

2. Forme evolutive: a) forme grave, maligne, poliviscerale, predominînd nefropatia severă (GND) și/sau atingere a SNC; b) forma medie, subacută, cea mai frecventă, se instalează progresiv, cu afectări viscerale izolate, mai ales renală (GNFS); c) forme cronice, benigne, paucisimptomatice, evoluînd cu GNM, GNLM, leziuni cutanate, sau numai cu artralgii minore; evoluție 1o-2o de ani.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe:

a) după școala americană, pe 4 criterii din următoarele 14: 1. eritem facial în fluture; 2. lupus discoid; 3. sindrom Raynaud; 4. alopecie; 5. fotosensibilitate; 6. ulcerații orale sau nasofaringiene; 7. artrită fără deformări; 8. celule LE; 9. reacții fals pozitive pentru lues; 1o. proteinurie peste 3,5 g/24 ore; 11. cilindrurie; 12. pleurezie, pericardită; 13. psihoză, convulsii; 14. anemie hemolitică, leucopenie, plachetopenie;

b) în practică, diagnosticul se bazează pe prezența celulelor

LE şi a anticorpilor anti-ADN nativi precum şi pe scăderea complementului seric, într-un context clinic visceral în care domină nefropatia şi/sau cardiopatia lupică.

Amănunt important: boala este declanşată deseori de o expunere la soare.

Diagnosticul diferenţial va fi făcut cu:

- hepatita virală cu debut articular (TGP, OCT, bilirubinemie) (p.2 );
- poliartrita reumatoidă: are modificări Rx, Waaler-Rose şi latex pozitive; există cazuri de diagnostic dificil, deoarece Ac anti-ADN pot fi găsiţi şi în poliartrita reumatoidă;
- endocardita bacteriană subacută: prin hemoculturi pozitive, lipsa celulelor LE şi a Ac anti-ADN;
- RAA: prezenţa anginei în antecedente şi a streptococului beta-hemolitic în exudatul faringian;
- sindromul Leroy-Fiessinger-Reiter apare la tineri de sex masculin şi comportă: tulburări digestive ( de obicei dizenterie prelungită sau enterocolită), după care urmează uretrită, conjunctivită, artrită; antigenul Bedsonia uneori prezent; (tratament: aspirină 3-4 g/zi, fenilbutazonă, indometacin, tetraciclină);
- celelalte colagenoze: PAN, dermatomiozita, sclerodermia (vezi mai departe).

Diagnosticul etiologic va preciza dacă nu este vorba de un lupus indus de unele medicamente (peste 2o sînt incriminate pînă acum), mai ales: hidralazina, anticonvulsivantele, HIN, procainamida, sulfamidele, fenacetina, unele antibiotice.

Tratamentul LED se bazează în mod esenţial pe corticoizi la care se pot adăoga imunodepresive. In plus: a) se vor evita factorii declanşatori: razele UV (soare, lampă etc.), sarcina, medicaţiile amintite; b) repaus la pat în pusee.

In principiu, se va face un tratament energic al puseelor evolutive şi apoi se va asigura un tratament de întreţinere cît mai redus cu putinţă.

Criterii pentru supravegherea tratamentului: VSH, celule LE, Ac anti-ADN, complementul seric, azotemia, creatininemia, proteinuria, hematuria, testele de disproteinemie. Aceste examene se vor efectua tot la 2 luni în cursul primului an de tratament. Protocoalele terapeutice recente (Cruchaud, 1978) folosesc asociaţia dintre prednison şi imunodepresive, în scopul

de a "varia" punctele de atac la nivel celular şi de a diminua efectele secundare ale fiecărei medicaţii.

A. Forme grave: Prednison (PDN) 1 mg/Kg/zi, 2/3 din doză dimineaţa, 1/3 la amiază; în caz de lipsă de răspuns în 4-5 zile sau anemie hemolitică sau purpură trombocitopenică, se va trece la doza de 1,5-2 mg/Kg/zi, dar numai 1-2 săptămîni.

Doza de 1 mg/Kg/zi va fi menţinută 5-6 luni în monoterapie. Dacă se asociază de la început un imunodepresor (Azatioprină, Ciclofosfamidă), se va scădea PDN după 1-2 luni cu 5 mg/zi pînă la 2o mg/zi. Din acest moment se va da 4o mg la 2 zile, doză care va fi redusă foarte lent, pentru a se ajunge după 6-12 luni la 2o mg din 2 în 2 zile.

Azatioprina (AZT) se administrează 1,5-3 mg/Kg/zi, timp de o lună, apoi se adaogă ciclofosfamidă (CP) în doză de 1,5-3 mg/Kg/zi (la micul dejun) în primele 4-6 zile ale fiecărei săptămîni, în luna care urmează celei în care s-a administrat azatioprina.

Se vor da băuturi abundente (2-3 l/24 ore). Se va urma tratamentul alternant, lunar, cu dozele prescrise. Dacă starea bolnavului se ameliorează, se vor scădea dozele de AZT şi CP cu 25 mg/zi, ajungînd la 1oo mg/zi AZT şi 4oo mg/ săptămînă de CP. Acest tratament, cu aceste doze, va fi continuat cel puţin un an, de obicei însă mai mulţi ani pînă avem certitudinea stabilizării clinice şi biologice a bolii. Din acest moment, se va prescrie un tratament de întreţinere de 5-15 mg PDN la 2 zile, 5o mg/zi AZT şi 1oo-2oo mg/săptămînă CP. In caz de intoleranţă la CP, se poate înlocui cu clorambucil o,1 mg/Kg/zi, alternat cu AZT din lună în lună

B. Forme medii: PDN o,5-o,8 mg/Kg/zi. Durata tratamentului şi conducerea sa se va face ca în formele grave. In caz de eşec se adaogă AZT 1,5 mg/Kg/zi şi CP 4oo mg/săptămînă.

C. Forme benigne: aspirină 1,5-3 g/zi, indometacin 25-2oo mg/zi, la nevoie doze slabe de PDN: 1o-2o mg/zi.

D. Pseudolupusurile medicamentoase: se va întrerupe medicaţia incriminată şi se va trata, dacă este necesar, ca o formă benignă.

Antimalaricele: clorochin 25o mg/zi, hidroxiclorochin 4oo mg/zi; nu se vor da mai mult de 6 luni (risc ocular: maculopatie ireversibilă).

In afară de urmărirea tratamentului după criteriile menţionate mai sus, se vor supraveghea efectele secundare ale PDN (vezi p.612),mai ales reactivarea unor leziuni tbc; din acest motiv, Cruchaud recomandă HIN 300 mg/zi,timp de un an la bolnavii cu leziuni cicatriciale pulmonare, cu tbc tratată insuficient sau cu IDR la tuberculină pozitivă la bolnavii sub 25 de ani. In ceea ce priveşte imunodepresivele, în afara riscurilor hematologice (care impun hemograma de 2 ori/săptămînă în primele 2 luni şi săptămînal în următoarele 8-10 luni),nu se va uita că aceste medicaţii comportă şi risc infecţios şi cancerigen.

Intreruperea tratamentului:

a)PDN se va întrerupe în caz de hemoragii digestive.

b)Imunodepresivele se întrerup cînd GA scad sub 3500/mmc şi plachetele sub 100.000/mmc,crescîndu-se în schimb doza de PDN; imunodepresivele pot fi reluate cu doze mai mici după ce hemograma s-a normalizat.

c)Ciclofosfamida se întrerupe definitiv dacă apare cistită cronică sau hemoragică,sau dacă se instalează amenoreea.

Dacă bolnavul nu mai prezintă nici un semn clinic sau biologic de activitate a LED după 2-3 ani de tratament cu doze mici,se poate întrerupe terapia. Dar recidivele nu sînt rare şi în aceste cazuri se reia medicaţia în funcţie de severitatea noului puseu.

## PERIARTERITA NODOASA (PAN).

Afecţiune probabil "cu complexe autoimune",denumită şi panarterită sau poliarterită nodoasă, PAN se caracterizează: a)clinic, prin atingere poliviscerală în care domină multinevritele iar b)histologic, prin leziuni "în manşon" situate periarteriolar într-un teritoriu foarte întins şi atingînd toate trei tunicile vasculare,dar mai ales media; leziunile parcurg trei etape: edem al mediei cu necroză fibrinoidă, infiltraţie limfoplasmocitară şi histiocitară, şi finalmente, scleroză perivasculară cu obstrucţie fibroasă sau trombotică.

Boala predomină la bărbaţi.

Diagnostic.

a)Clinic: stare febrilă sau subfebrilă de lungă durată şi semne ţinînd de cele mai multe ori de obstrucţiile vasculare,

astfel că tabloul clinic este extrem de polimorf; domină nevritele sau multinevritele,insuficienţa renală, HTA,durerile musculare, la care se adaogă atingeri ale seroaselor, inimii,coronarelor, artralgii,purpură, slăbire rapidă,"noduli disorici" (depozite floconoase) la F.O. (se pot găsi şi în LED).

b)Biologic: hematurie microscopică,proteinurie,VSH crescut, eozinofilie francă; uneori complexe imune circulante, scăderea complementului seric.

c)Diagnosticul de certitudine: biopsia musculară.

Evoluţie-prognostic: de la forme severe cu exitus în cîteva luni,la forme cu răspuns parţial la corticoizi,durînd mai mulţi ani.

Tratament: a) PDN (cu efect discutabil): o,5-1 mg/Kg/zi, cîteva săptămîni apoi tratament de întreţinere cîteva luni sau indefinit. HTA nu este o contraindicaţie (se va asocia aldactonă); b) imunodepresive (în caz de eşec al PDN): azatioprină (Imuran) 3 mg/Kg/zi sau clorambucil o,2 mg/Kg/zi.

DERMATOMIOZITA (Polimiozita).

Boală inflamatorie,afectînd pielea,muşchii,uneori şi alte organe şi avînd probabil origine autoimună (frecvent se găsesc Ac serici,hipergamaglobulinemie policlonală, Ac anti-fibră musculară striată, uneori celule LE,infiltraţii limfoplasmocitare). Histologic: focare de necroză înconjurate de celule inflamatorii şi fibroză.

Diagnostic.

a)Clinic: febră de lungă durată,neregulată; sindrom cutanat: colorit liliachiu al pielii,mai ales la faţă şi în primul rînd periocular, în mijlocul eritemului apărînd pete de culoare alb-albăstruie ("boala violetă cu pete albe"); sindrom muscular: induraţii musculare foarte dureroase prin infiltraţii inegale ca întindere şi topografie; pot fi afectate şi alte organe: miocard, plămîni, tub digestiv.

b)Biologic: semne de inflamaţie: VSH, gamaglobuline crescute; creşterea enzimelor musculare (fosfocreatinkinază, TGO,aldolază); creatinurie; electromiograma arată anomalii ale potenţialelor electrice; biopsia musculară evidenţiază miozită parenchimatoasă nesistematizată.

Evoluţia este subacută sau cronică,putînd duce la insufi-

cienţă cardiacă sau respiratorie. Uneori se poate asocia cu un carcinom sau limfom.

Tratament: a) PDN 4o-8o mg/zi, timp de 1-3 luni, apoi tratament de întreţinere cu lo-15 mg/zi, timp îndelungat; b) imunodepresive: azatioprină (Imuran), ciclofosfamidă sau clorambucil, asociate cu PDN (vezi schema la LED); methotrexatul pare a fi cel mai bun imunodepresiv în dermatomiozită, dar se va utiliza după eşecul PDN şi CP; se va da 15-25 mg în primă injecţie i.v. (toxicitate mai redusă decît pe cale digestivă), continuînd apoi cu 5o mg tot la 5-7 zile; în cazurile rezistente, doza poate fi crescută (în cazurile cu toleranţă bună) la 75-loo mg/săptămînă. Concomitent se poate asocia şi PDN în doze medii sau slabe.

Controlul eficienţei tratamentului se face pe baza semnelor clinice (sindromul muscular regresează spectacular) şi biologice (anomaliile biologice, modificările EMG regresează şi ele rapid). Semnele cutanate regresează mai lent.

## SCLERODERMIA

(Scleroza sistemică progresivă).

Hiperplazie a colagenului pielii şi a altor viscere (esofag, inimă, muşchi, plămîni, rinichi), ajungînd la o fibroză intensă difuză. Predomină la femei (25-5o de ani). Prezenţa unei hipergamaglobulinemii precum şi a numeroase tipuri de anticorpi şi depozite de Ig G, complement şi fibrină în rinichi pledează pentru originea autoimună. Se asociază frecvent cu LED.

Diagnostic

a) Clinic: induraţie, pigmentare, zone de vitiligo, iniţial la faţă şi degete, apoi pe gît, torace, abdomen; sindrom Raynaud; artrite, miozite, insuficienţă cardiacă cronică, insuficienţă respiratorie, insuficienţă renală cronică, pericardită, frecvent atingeri esofagiene.

b) Biologic: creşterea VSH şi gamaglobulinelor; Ac antinucleari, mai ales antinucleolari etc.

Evoluţie: lentă, fatală.

Tratament: nu există tratament specific. Ameliorarea simptomelor de insuficienţă respiratorie poate fi încercată cu PDN o,5-1 mg/Kg/zi. Fenomenele grave de sindrom Raynaud pot fi ameliorate cu rezerpină (Raunervil) intraarterial: 1,5 mg în

fiecare arteră brahială şi 2,5-3 mg în fiecare arteră femurală (fiolele se dizolvă în 5 ml NaCl o,85%); nu se vor injecta odată decît două artere şi se va lăsa un interval de 1-3 săptămîni între injecţii; se mai poate administra Dextran 4o, 2 l. în perfuzie i.v., timp de 48 de ore; se repetă perfuzia de 3 ori la intervale de 3 săptămîni (Cruchaud, 1978).

## BOALA MIXTA A TESUTULUI CONJUNCTIV

Boala mixtă a ţesutului conjunctiv (BMTC) a fost izolată în 1972 de Sharp şi colab. şi constă dintr-un sindrom în care se asociază manifestări clinico-biologice de LE, DM şi sclerodermie. Se caracterizează imunologic prin prezenţa unui Ac specific antinuclear constituit din proteine şi ARN, iar clinic prin lipsa constantă a afectării renale şi răspuns favorabil la corticoizi. Predomină la femei.

<u>Clinic</u>: aspecte polimorfe, prin asociere variată de semne împrumutate de la cele trei colagenoze.

<u>Biologic</u>: leucopenie, hipergamaglobulinemie, sindrom biochimic, modificări electromiografice şi histologice amintind dermatomiozita sau scerodermia.

<u>Diagnosticul</u> se bazează pe aspectul mixt al manifestărilor clinice şi paraclinice şi pe prezenţa Ac antinucleari specifici cu complementul seric nemodificat sau crescut.

<u>Evoluţie-prognostic</u>: favorabile, cu supravieţuiri peste lo ani.

<u>Tratament</u>: PDN 1 mg/Kg/zi. Răspunsul este favorabil; uneori există recăderi, impunînd reluarea terapiei cortizonice.

## CORTICOTERAPIA

Posedă o dublă acţiune: antiinflamatorie şi imunologică.

1.<u>Acţiune antiflogistică</u>: a) inhibarea unor elemente celulare (leucocite,macrofage,fibroblaşti,SRH); b) scăderea permeabilităţii vasculare (deci a exudaţiei); c) inhibarea unor procese exudative şi cicatriciale: migrarea leucocitelor,stabilizarea membranei celulare şi lizozomiale (scăderea eliberării hidrolazei lizozomiale),inhibarea diferenţierii fibroblastice.

2.<u>Acţiune imunologică</u>: a) sub tratament: accelerarea metabolismelor Ig G şi Ig A; b) după tratament: perturbarea celu-

lelor imunocompetente (limfocitul B) cu scăderea sintezei de imunoglobuline; c) scăderea producerii de interferon şi deci deprimarea apărări antimicrobiene în prima ei fază.

Preparate utilizate la noi curent: prednison (PDN) în tratament per os, cp. de 5 şi 1 mg; hemisuccinat de hidrocortizon fiole de 25 mg.,i.v.; triamcinolon (Volon, Kenalog) în tratament depozit: 1 ml. la 2-3 săptămîni.

Echivalente: cortizon 5o mg.,cortizol 4o mg.,PDN 12 mg., prednisolon lo mg.,fluocortolon lo mg.,triamcinolon (Volon) 8 mg.,parametazon 8 mg.,dexametazon 1,5 mg.,betametazon (Celeston) 1,5 mg.

Mod de utilizare.

Corticoizii se administrează la început zilnic; cînd se ajunge la o doză de 4o mg/zi, doza se poate da zilnic sau 8o mg la 2 zile (metoda Harter).Doza zilnică se administrează 2/3 dimineaţa între orele 7-8 şi 1/3 la mijlocul zilei.

Reducerea dozelor este capitală: se reduc dozele pînă la 8 mg în decurs de 2-3 săptămîni ( se scade 5 mg la 5-7 zile sau lo mg la lo zile). De la 8 mg se scade 1 mg la 5 zile.

Principiul de bază al tratamentului de atac: doze suficiente,timp suficient pentru a oferi o şansă reală de răspuns organismului şi de acţiune medicamentului.

Preparatele depozit se dau în tratament de întreţinere în unele afecţiuni cronice: astm brongic,boala Werlhof,LED etc.

Indicaţii: a) boli imunologice sau puternic inflamatorii (RAA cu cardită, plachetopenii, anemii hemolitice, sindrom nefrotic pur, PAN, LED, leucemii acute etc.).Se administrează 1-1,5 mg/Kg/zi sau cel puţin 4o-8o mg, timp de o lună; reluare în caz de insucces, după 2o-3o de zile cu doză superioară: 1,5-2 mg/Kg/zi. Apoi scădere lentă (vezi anterior); b) stări urgente cu pericol vital (şoc anafilactic, edem glotic, stare astmatică); se va administra hemisuccinat de hidrocortizon i.v. (direct sau preferabil în perfuzie),loo mg/ 24 ore; de obicei o singură zi şi se întrerupe brusc; c) boli cronice: numai cu indicaţii stricte (astm brongic recidivant,poliartrită reumatoidă,LED,colită ulceroasă etc.) şi numai în doze mici: 15-3o mg, apoi 5-lo mg PDN/zi. Atenţie la complicaţii în tratamentele de lungă durată.

Contraindicaţii: clasice: ulcer actual sau în anamneză,HTA mari,osteoporoză accentuată,diabet,infecţii. Dar de aceste con-

traindicaţii se ţine cont în tratamentele cronice. In tratarea unor situaţii cu pericol vital şi afecţiuni inflamatorii acute se vor asuma anumite riscuri.

Examene obligatorii la instituirea corticoterapiei: anamneză foarte minuţioasă pentru tbc (inclusiv în familie); în caz de suspiciune se va efectua radiografia pulmonară şi IDR la tuberculină; radiografia coloanei lombare şi a bazinului la adulţii trecuţi de 5o de ani (osteoporoză?); cercetarea glicozuriei şi testul de toleranţă la glucoză la cazurile cu antecedente familiale de diabet zaharat; ureea sanghină şi densitatea fortuită (eventual funcţiile renale); radioscopie gastro-duodenală.

Măsuri pentru prevenirea efectelor secundare: a) restricţie sodată; b) aport potasic: 2-3 g KCl/zi (de preferat preparate lichide), după mese; c) regim bogat în proteine, sărac în glucide, raţie suficientă de fructe; d) aport de vit. $B_2$ 3o mg/zi, Ulcomplex 4 tb/zi în 4 prize, la o oră după cele 3 mese principale şi la culcare; e) hidroxid de aluminiu cu sau fără hidroxid de Zn, în 4 prize, în caz de intoleranţă medicamentoasă (Alucol); f) asociere de tuberculostatice în caz de sechele de tbc pulmonară şi IDR foarte intens pozitivă; g) antifungice pe cale orală, în caz de tratament prelungit cu corticoizi, pentru prevenirea micozelor; h) analeptice şi tranchilizante la nevoie (tulburări psihice); i) calciu, vit. C (dar se pot produce calcificări vasculare); j) se evită aspirina, indometacinul, fenilbutazona; k) se evită alcoolul, cafeaua, tutunul; l) atenţie la hepatici (diabet cortizonic); reducerea hidrocarbonatelor prin regim.

Supravegherea tratamentului. Se urmăresc: greutatea, TA (se admite o creştere de 2o mm Hg); morfologia tegumentelor (facies, hirsutism, acnee); prevenirea infecţiilor urinare, biliare, digestive, cutanate; apariţia tulburărilor psihice; biologic: glicozuria, proteinuria, Kaliemia, ureea, calcemia, colesterolul, TGP. Atenţie la interacţiuni medicamentoase!

Corticoizii: a) diminuă acţiunea terapeutică a ciclofosfamidei şi invers, la oprirea bruscă a corticoterapiei cresc efectele toxice ale ciclofosfamidei; b) diminuă activitatea anticoagulantelor orale; c) cresc dezechilibrul florei intestinale provocat prin antibiotice cu spectru larg (Tetraciclina); d) cresc efectul simpaticomimeticelor administrate în aerosoli.

Barbituricele: diminuă acţiunea tratamentului hormonal.

Accidentele corticoterapiei.

I.Prin hipercorticism:

1.Clinic: accidente digestive: ulcere gastrice şi duodenale, debutînd deseori cu sîngerări sau perforaţii,perforaţii colice, pancreatite; diminuarea rezistenţei la infecţii (virusuri,levuri,piogeni banali,bacili Koch); întîrzierea cicatrizării plăgilor (chirurgicale,traumatice); atrofie musculară cu suprimarea tranzitorie a creşterii la copil; tulburări psihice: euforie,bulimie,insomnie,stări maniacale sau depresive,psihoze grave pînă la suicid; sau nervoase: convulsii (prin scăderea pragului excitabilităţii cerebrale); diverse fracturi spontane prin osteoporoză (tasări- vertebrale mai ales),osteonecroze aseptice (în special de şold); tulburări cutaneo-mucoase: acnee, căderea părului,foliculite; după aplicări cutanate: vergeturi, atrofii cutanate,telangiectazii; tulburări oculare: abces cornean sau palpebral,cataractă posterioară,glaucom cronic; accidente nefro-urologice: agravarea aparentă sau reală a unei insuficienţe renale; tulburări endocrine: sindrom cushingoid cu obezitate de tip android,hirsutism facial,virilizare,amenoree; modificările echilibrului hidro-electrolitic: retenţie de Na cu edeme,creşterea greutăţii,HTA şi creşterea eliminărilor de K (se va administra zilnic 1-2 g KCl); modificarea metabolismului glucidic cu posibilitatea, fie a relevării unui diabet, fie inducerii unui diabet cortizonic.

2.Biologic: hiperglicemie cu sau fără glicozurie; creşterea kaliuriei cu hipokaliemie inconstantă; creşterea excreţiei fosfocalcice; modificarea hemogramei: eozinopenie,limfopenie,polinucleoză neutrofilă,hiperplachetoză.

II.Tulburări prin hipocorticism:

a)în cursul tratamentului: astenie,apatie,iritabilitate, stare depresivă,tendinţă la hipotensiune,hipoglicemie,rezistenţă deficitară la agresiuni: infecţioase (1 lună - 2 ani),traumatice,chirurgicale.

Nu este dovedit că ACTH luat concomitent sau la sfîrşitul cursei de corticoizi ar putea evita instalarea hipo- sau atrofiei suprarenalei.

b)După corticoterapie,mai ales cînd întreruperea s-a făcut rapid pot apare: atrofia suprarenalei (reversibilă total după

cîteva luni); fenomen de "rebond" (recădere) a bolii tratate, în hepatită virală, hepatită cronică, astm brongic; sindrom de sevraj steroid: oboseală, inapetenţă, dureri musculare, cefalee, greaţă, iritabilitate, depresiune, neliniște, uneori febră.

Tratamentul sindromului de sevraj: mici doze de PDN, micşorate apoi foarte lent (1 mg la 5-1o zile), apoi tranchilizante și reechilibrare hidroelectrolitică.

c) Sindromul de insuficienţă suprarenală acută sau subacută în interval de 6-24 luni de la încheierea tratamentului. Survine după terapii îndelungate de 4-5 luni cu PDN peste 15 mg/zi (4o% din cazuri).

## DIABETUL ZAHARAT (DZ).

Cadru nosologic. Diabetul zaharat este o boală de metabolism cronică, complexă, caracterizată prin deficit absolut sau relativ de insulină.

a) Carenţa absolută de insulină, cantitativă sau calitativă, se datorează scăderii cantitative și/sau calitative de celule beta-Langerhans pancreatice prin procese infecţioase (în primul rînd virale), toxice, alergice, imunologice sau degenerative.

b) Carenţa relativă de insulină se produce, fie prin scăderea producţiei de insulină după o suprasolicitare - în obezitate-, fie prin hiperactivitatea sistemelor contrainsulinice - cortizon, STH, ACTH, catecolamine, glucagon, TSH, hormoni tiroidieni.

Tipuri etiologice de diabet (Steinke-Soeldner).

1. Diabete genetice (ereditar, idiopatic, primitiv, esenţial) subîmpărţit, după vîrsta de apariţie și/sau severitate, în tipul juvenil și tipul adultului; în geneza acestei forme de diabet par a se intrica factori genetici, o agresiune virală asupra membranei celulare și mecanisme imunitare cu formare de anticorpi care distrug celulele betapancreatice.

2. Diabete pancreatice: intoleranţă la hidrocarbonate datorită direct unei distrugeri a insulelor pancreatice prin inflamaţie, carcinom, hemocromatoză sau înlăturare chirurgicală.

3. Diabete endocrine: diabet zaharat asociat cu hiperpituitarism (acromegalie, bazofilism), hipertiroidie, sindrom Cushing, hiperaldosteronism primar, feocromocitom și tumori ale celulelor

insulare pancreatice de tip A. Tot aici este inclus şi diabetul de sarcină sau de stress.

4.Diabete iatrogenice: precipitate prin administrare de corticoizi şi diuretice tiazidice.

Fiziopatologia şi clinica diabetului zaharat (Fig. 6 )

Insulina este un hormon cu implicaţie în toate metabolismele,având în general un rol plastic şi acţionînd probabil asupra fazei anabolice.In cele ce urmează vor fi arătate succint rolurile insulinei în metabolismele intermediare şi perturbările,cu expresia lor clinică,ce survin în absenţa insulinei

a)In absenţa insulinei,în metabolismul glucidic se va produce: lipsa de intrare celulară a glucozei şi insuficienta sa angajare metabolică (insuficienţa acţiunii hexokinazei); acestea determină:- acumularea glucozei în ţesuturi,extracelular (hiperglicistie),care provoacă o mare sensibilitate la infecţii (tbc,gangrenă diabetică,stafilococii),arterite,polinevrite;

-hiperglicemie cu hiperosmolaritate plasmatică,diureză osmotică consecutivă (poliurie) şi excitarea centrului hipotalamic al setei (polidipsie); prin hiperglicemia de neutralizare se produce şi scăderea diferenţei arterio-venoase a glucozei, care excită centrul foamei din diencefal (polifagie);

-lipsa utilizării celulare duce şi la insuficienţa de ATP, cu astenia caracteristică bolii şi desfăşurarea deficitară a tuturor proceselor vitale.

b)In metabolismul lipidic,absenţa insulinei va genera utilizarea compensatorie a AGL pentru producerea de ATP; aceasta duce la acumularea de AcCoA care,în lipsa insulinei,va devia spre corpi cetonici (acetoza diabetică) şi spre colesterol,care alături de lipemia (AGL) crescută prin hiperactivitate contrainsulinică,va genera ateroscleroză diabetică cu vasculopatiile caracteristice consecutive.

c)Anabolismul protidic va fi frînat de lipsa insulinei,cu creşterea aminoacizilor liberi în ser şi a aminoacidurieI.Va fi crescută gliconeogeneza,care va duce la eliberarea de $NH_3$ din AAL; aspectul global este de bilanţ azotat negativ (denutriţie azotată).

Clasificarea diabetului (OMS).

I.Prediabetul sau diabetul potenţial.Se consideră prediabet

următoarele stări: diabet în familie,nașteri de feți peste 45oo g.,glicozurii de sarcină repetate,obezitate de tip android.

II.Diabetul latent (sau de stress): glicemie "à jeun" normală,hiperglicemie provocată normală,proba Fajans-Conn modificată (la o oră glicemia 1,6o g‰, la două ore 1,4o g‰).

III.Diabetul chimic sau diabetul asimptomatic: glicemie " à jeun" normală, proba hiperglicemiei provocate anormală (după 1oo g glucoză per os,la o oră glicemia 1,6o g‰, la două ore 1,3o g‰).

IV.Diabetul clinic manifest: glicemie "à jeun" mai mare de 1,2o g‰,glicozurie.In aceste cazuri tratamentul este indispensabil.

Forme de diabet zaharat manifest.

1.DZ al tinerilor ("juvenile-onset diabetes") insulinodependent: apare de obicei brusc, uneori cu ceto-acidoză sau chiar comă inaugurală și se însoțește de denutriție azotată și toleranță la glucoză scăzută. Se datorează unei carențe absolute de insulină și se tratează de la început cu insulină,alte terapii constituind o gravă eroare.

2.DZ cu apariție la maturitate ("maturity-onset diabetes") insulinoindependent: apare la persoane peste 4o-45 ani și se caracterizează prin: toleranță la glucoză peste 15o g/24 ore, absența denutriției azotate, instalare progresivă cu simptome atenuate sau absente. Se datorează unei carențe relative de insulină. Se descoperă de obicei printr-o complicație: vasculară, infecțioasă,neurologică etc. Se tratează cu regim alimentar,eventual asociat cu antidiabetice orale.

3.Diabetul iatrogen: cortizonic sau tiazidic.Cedează după întreruperea medicației respective.

Diagnosticul pozitiv al diabetului este simplu în prezența celor trei semne clasice majore (cei 3 P): polidipsie,polifagie,poliurie. Aceste semne se întîlnesc însă actualmente destul de rar (copii și tineri),astfel că,exceptînd cazurile cu triadă clasică,ne vom gîndi la diabet și vom cerceta glicemia,glicozuria și corpii cetonici în următoarele împrejurări:

a)la bolnavi prezentînd pierdere ponderală accentuată,nemotivată de o altă afecțiune sau ~~de~~ o complicație: furunculoză, polinevrită,HTA,tulburări coronariene,cataractă,retinopatie, gangrenă periferică,lipsa de cicatrizare a unor plăgi acciden-

tale sau traumatice,prurit vulvar,disfuncţii sexuale;

b)uneori diabetul debutează cu stare de cetoacidoză (precomă sau comă"inaugurală");

c)alteori însă diabetul este total asimptomatic (diabetul "ugor") şi este descoperit întîmplător (semn revelator:glicozuria).

Diagnostic diferenţial.

Vor fi eliminate: 1)glicozuria "alimentară" (urme de glicozurie pot apare după un consum excesiv de glucide); 2)glicozuria fără hiperglicemie din: diabetul renal,sarcină,hipertiroidie,afecţiuni intracraniene (hemoragie,comoţie,fracturi,tumoră),intoxicaţie cu oxid de carbon,infarct miocardic.

Complicaţiile sînt direct proporţionale cu hiperglicemia:

1.Acute: come- cetoacidozică,hiperosmolară,lactacidemică.

2.Cronice: a) prin hiperglicistie: infecţii,polinevrite, vasculopatii,cristalinopatii;

b)prin perturbarea metabolismului lipidic: ATS precoce asociată cu arteriopatie periferică,coronaropatie,glomerulopatii (specifică: glomeruloscleroza nodulară Kimmelstiel-Wilson);

c)datorită insuficienţei substratului energetic: scăderea performanţelor, astenie fizică, intelectuală.

Tratamentul fiziopatologic.

Mijloacele terapeutice cuprind: regimul alimentar,insulina,antidiabeticele orale.

A.Regimul alimentar se stabileşte în funcţie de :

1.necesarul caloric - 3o cal./kg/zi pentru un efort fizic mediu; creşte în caz de muncă grea şi scade la sedentari;

2.principii alimentare echilibrate: a) glucidele vor ocupa 1/2 din raţia alimentară; nu se vor da glucide rafinate (zahăr,dulceţuri,bomboane etc.); vor proveni din fructe cu 1o% glucide,permise liber: mere,citrice,fructe de pădure,piersici; (fructele care conţin 2o% glucide,ca bananele,perele dulci,strugurii,prunele, se vor limita în funcţie de toleranţa la glucoză);legumele care conţin 5% glucide (verdeţuri,roşii,castraveţi, varză,vinete etc.)pot fi consumate la discreţie,limitîndu-se cele care conţin 1o% glucide (morcov,ceapă,ţelină,praz etc) şi mai ales cele cu 2o% glucide (cartofi,mazăre,fasole uscată);

b)lipidele vor ocupa mai mult de 1/4 din raţia alimentară, dintre care 1/2 - 1/3 de origine vegetală;

c)Proteinele,mai puţin de 1/4 din raţia alimentară,trebuie să fie de origine mixtă.

Exemplu de regim echilibrat pentru o persoană de 7o kg, desfăşurînd o muncă grea: 35 cal./kgC, satisfăcute prin: 2oo g. glucide, 135 g. lipide şi 1o5 g. proteine. Hrana se va cîntări şi va fi divizată în 5-6 mese pe zi.

Fixarea conduitei terapeutice se face în spital,stabilindu-se toleranţa la glucoză. Se măsoară zilnic glicozuria în condiţiile unui aport glucidic cunoscut - de ex.2oo g./zi.Dacă media glicozuriei în 3-4 zile este de 5o g.,înseamnă că toleranţa este de 15o g./zi,adică insulina endogenă este suficientă pentru a metaboliza 15o g. glucoză; pentru restul de 5o g. eliminate prin urină este necesară insulină exogenă, şi anume 1 U insulină ordinară (I.O.) pentru 2 g. glicozurie.

In general,pentru o toleranţă de sub 15o g., insulina este obligatorie; pentru o toleranţă între 15o-2oo g., se pot da antidiabetice orale, iar la o toleranţă de peste 2oo g.glucide în 24 ore,echilibrarea se poate face prin regim alimentar.

B. Insulinoterapia.

1.Indicaţii: diabet juvenil şi la adultul tînăr,diabet instabil,diabet cu denutriţie azotată, diabet asociat cu hipertiroidie sau insuficienţă ovariană,diabet cetoacidozic,diabet cu insuficienţă hepatică,renală,diabet asociat cu o infecţie intercurentă,orice diabet intra- pre- şi postoperator.

2.Tipuri de insulină. După acţiune există trei categorii de preparate: a) insulina ordinară cu acţiune rapidă; b) insuline-retard intermediare (Komb-Insulina Hoechst, insulina Hagedorn, Izofan-zinc-insulina, Depot-Insulina) şi c) insuline lente (Novo Lente, Long Insulina,- clasate uneori printre insulinele intermediare).

a)Insulina ordinară. Unitatea de insulină = cantitatea de extras insular care,administrată unui iepure de 2 Kg după 25 ore de foame,scade glicemia la o,45 g‰. Un flacon de I.O. = 5 ml.= 2oo U.I.; 1 ml.= 4o U i.o.; o,1 ml.= 1 diviziune = 4 U insulină ordinară.

Modul de administrare: subcutanat în tratamentul obişnuit, cu 3o de minute înainte de masă; i.v. în come. De reţinut că pe cale subcutană acţiunea debutează după 3o minute şi durează 6-8 ore, iar pe cale i.v. activitatea începe imediat şi

dispare după o oră.

Atenție: se va studia flaconul înainte de utilizare (există flacoane cu 2o U i.o./ml, 4o U i.o./ml, 8o U i.o./ml).Se va păstra la rece (T=7°).Se va evita alcoolul pentru dezinfecție la injectare (inactivează insulina). Insulina se va injecta imediat ce s-a extras din flacon.

Repartizarea i.o. pe 24 ore se face după necesități:

-sub 2o U i.o.,- o singură doză înaintea mesei principale;

-între 2o și 4o U i.o.,- 2 doze: 3/5 la prînz și 2/5 seara;

-între 4o și 8o U i.o.,- 3 doze: 3/8 dimineața, 3/8 la prînz și 2/8 seara; distanța între masa de seară și cea de a doua zi dimineața nu trebuie să fie prea mare;

-peste doza de 8o U i.o.,se va da insulină lentă.

b)Insulinele retard (intermediare și lente): acționează pînă la 24 ore, cantitatea de insulină retard necesară fiind de 2/3 din cantitatea de insulină ordinară. Se dau în maximum 2 prize. Nu se dau în come și cetoacidoze ci numai după dispariția corpilor cetonici; nu se dau pre-,intra- și postoperator și nici în caz de complicații infecțioase.

După acțiune:

- insulinele intermediare: NPH (insulina Hagedorn),4o U.I./ml.,se administrează subcutan,cu debut la 1-2 ore, maxim la 4-6 ore și cu sfîrșitul acțiunii la 14-16 ore; Izofan-zinc-insulina are aceleași caracteristici; Depot Insulina Hoechst acționează după 2 ore și efectul se menține 16-2o ore; Komb-Insulina are efect maxim la 4 ore și dispare la 9-14 ore.

- Insulinele lente: insulina Novo Lente (4o U/ml) și Long Insulina (4o U/ml) se dau într-o singură priză,dimineața; efectul începe la 2-4 ore și durează 24 ore.

Complicațiile insulinoterapiei. Cele mai frecvente sînt cele generale: alergice urticariene; se va încerca schimbarea insulinei. Insulino-rezistența poate fi datorată anticorpilor antiinsulină sau apariției unei complicații infecțioase. Hipoglicemia pînă la comă hipoglicemică. Se mai citează fenomene anginoase, tulburări de vedere.

C. Antidiabeticele orale

Se disting două grupe: sulfamidele și biguanidele.

I.Sulfamidele antidiabetice sînt indicate în diabetul atenic fără denutriție azotată.

Contraindicații: a) toate indicațiile insulinei; b) intoleranța la sulfamide.

Mod de acțiune. Sulfamidele necesită prezența insulinei endogene. Au următoarele acțiuni: a) cresc trecerea transmembranară a insulinei; b) stimulează glicogenoliza hepatică; c) potențează periferic insulina endogenă, o deplasează de pe legăturile proteice plasmatice, care o inactivează; d) stimulează secreția celulelor beta-Langerhans.

Preparate - posologie.

1.Tolbutamida tb.de o,5 g.;se dau 1,5-2 g/zi în 3 prize, după mese.

2.Acetoxhexamida (Cicloral) tb. de o,25 g.; se dau 1-1,5 g/zi, în 3 prize,după mese.

3.Glibenclamida (Daonil,Maninil) tb. de o,oo5 g.; se dau 5-lo mg/zi în două prize,dimineața și seara.

Alte preparate:clorpropamida (Diabinèse) și fenbutamida. Se va testa inițial sensibilitatea la sulfamide: se dau "à jeun" 3 g. tolbutamidă; se recoltează sînge înainte de administrarea sulfamidei și după aceea la 2 și la 4 ore; dacă glicemia scade cu 4o% față de glicemia "à jeun" și se menține scăzută = semn de eficiență.

Sulfamidele hipoglicemiante se pot asocia cu biguanidele.

Atenție! Trecerea de la insulină la sulfamide se face treptat,asociind paralel 2o U i.o. pînă la o glicemie de 1,3-1,5 g‰ și glicozurie absent,după care se poate scoate insulina.

Accidente-incidente: a) hipoglicemie pînă la comă; atenție la asocierile cu aspirină,fenilbutazonă și piramidon,care accentuează efectul hipoglicemiant al sulfamidelor; în schimb fenobarbitalul diminuă acest efect; b) tulburări cutanate alergice; c) rar tulburări digestive; d) uneori tulburări hematologice: leucopenie,trombocitopenie.

II. Biguanidele.

Indicații: similare celor ale SH; în plus se pot asocia cu insulina la tineri și în diabetul instabil.

Contraindicații: indicațiile insulinei (în tratament exclusiv cu biguanide); intoleranța la biguanide; sarcina.

Mod de acțiune: prelungește viața insulinei endo- și exogene; nu stimulează secreția celulelor beta-pancreatice; scad absorbția intestinală a glucozei și inhibă neoglucogeneza; potențează sulfamidele (prin potențarea insulinei secretate sub

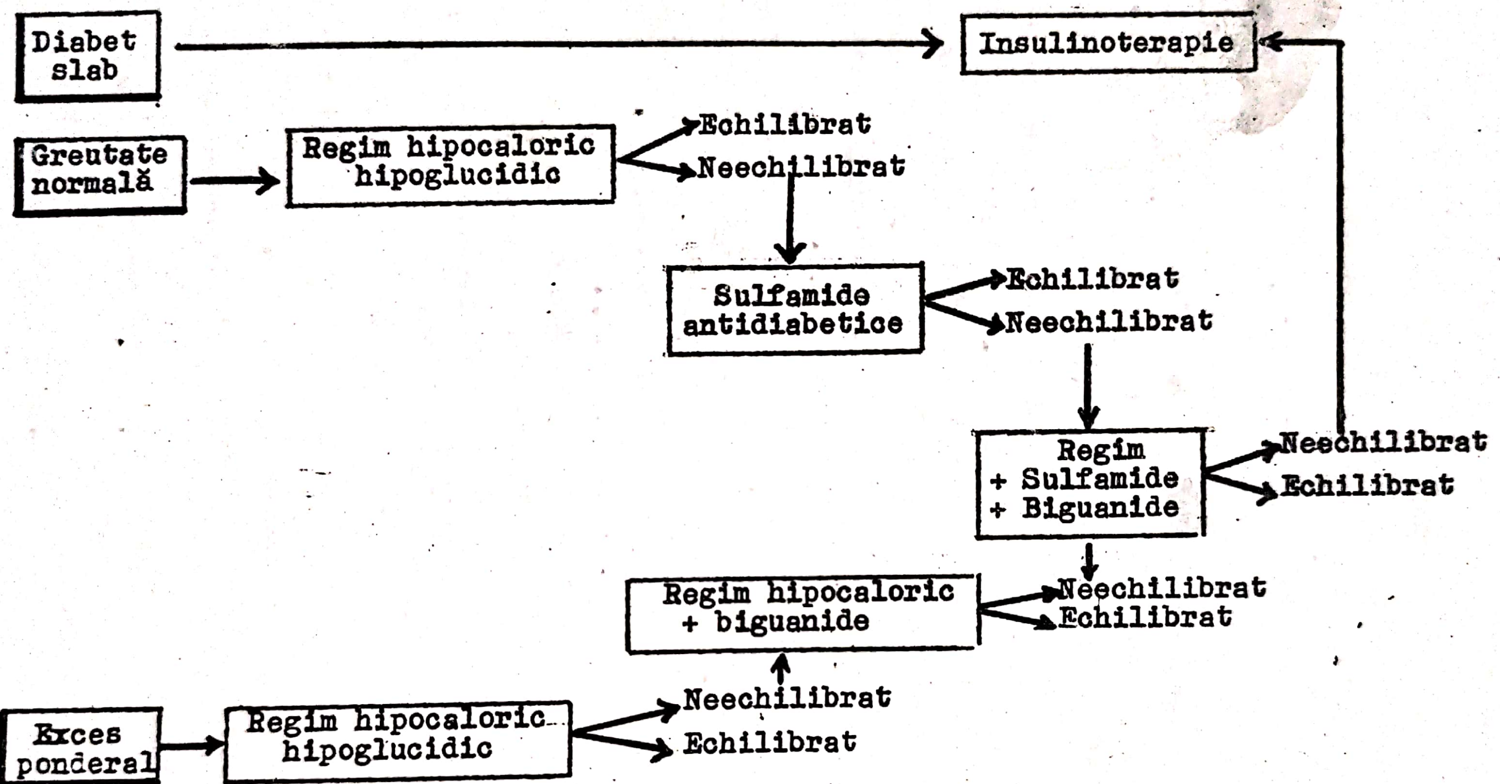



Fig. 5 Indicații "convenționale" de regim, hipoglicemiante orale și insulinoterapie în diabetul zaharat (după Assan, 1978)

influenţa lor). In plus sînt anorexigene, fibrinolitice şi hiperlipemiante (cetogene).

Preparate - posologie.

1. Dimetilguanidina (Meguan) tb. de o,5 g.; se dau 1-3 g/zi în 3 prize, după masă.

2. Feniletilbiguanidina (Fenformin) tb. de o,o25 g.; se dau o,o75-o,1 g/zi, după masă.

3. Butilbiguanidina (Silubin) tb. de o,o5 g.; se dau o,15o g/zi, în trei prize.

Accidente: a) intoleranţă gastrică; b) hiperlactacidemie pînă la comă lactacidemică, mai ales după consum de alcool; c) cetonemie.

In rezumat, indicaţiile terapeutice în diabet sînt:

- în diabetul "slab" precum şi în: diabetul juvenil, instabil, cu cetoacidoză sau însoţit de infecţie, sarcină, diverse stressuri, precum şi în caz de intervenţie chirurgicală, se va administra insulină; (insulina se va da şi în caz de diabet cu greutate normală sau cu exces ponderal, care nu se echilibrează prin regim alimentar sau sulfamide sau/şi biguanide);
- în coma diabetică: insulină ordinară;
- în diabetul stenic: sulfamide hipoglicemiante, biguanide (după ce în prealabil se încearcă echilibrarea prin simplu regim hipocaloric şi hipoglucidic) ( Fig. 5 ).

## C o m a d i a b e t i c ă

Circumstanţe etiologice. Coma apare mai frecvent la diabetici trataţi cu insulină (85% din comele cetoacidozice) şi de obicei între 5-1o ani de la debut. La 1o% din diabetici, coma cetoacidozică survine în mod repetat.

Cauze declanşatoare

- eroare dietetică: postul şi nu excesul alimentar determină cetoacidoza;
- oprirea sau diminuarea nejustificată a tratamentului hipoglicemiant;
- erori în dozarea, administrarea sau păstrarea insulinei;
- sarcină + diabet: este necesară creşterea dozelor de insulină;
- cetoze consecutive unor agresiuni infecţioase, traumatice sau chirurgicale;
- surmenajul şi factorii psihologici (efect inhibitor al catecolaminelor asupra secreţiei de insulină endogenă);
- intoxicaţii sau alte leziuni organice (inclusiv complica-

ţiile diabetului);

- administrare de droguri hiperglicemiante,corticoizi,imunodepresoare sau diazoxid (sulfamidă hipotensoare care inhibă insulinosecreţia; acţiunea sa este reversibilă,avînd ca antagonist tolbutamida).

Tabloul clinic.

1.Faza de cetoacidoză moderată sau precoma diabetică: reapar poliuria şi polidipsia; bolnavul acuză anorexie, astenie; pot apărea semne digestive şi dispnee. Examenul urinii:glicozurie şi corpi cetonici. Atitudine: injectarea de insulină cu acţiune rapidă în cantitate mare: 2o-4o U i.o.,s.c. sau i.m. şi apoi 1o-2o U i.o. la 2-3 ore pînă la dispariţia corpilor cetonici.Se adaogă băuturi zaharate (sucuri de fructe care conţin şi K). Se repetă examenul de urină la 3 ore.Dacă în 6 ore corpii cetonici nu scad,bolnavul trebuie internat.

2.Cetoacidoza severă: comă diabetică.Comportă 3 semne majore: dispnee (prin acidoză) + deshidratare globală + tulburări de conştienţă.

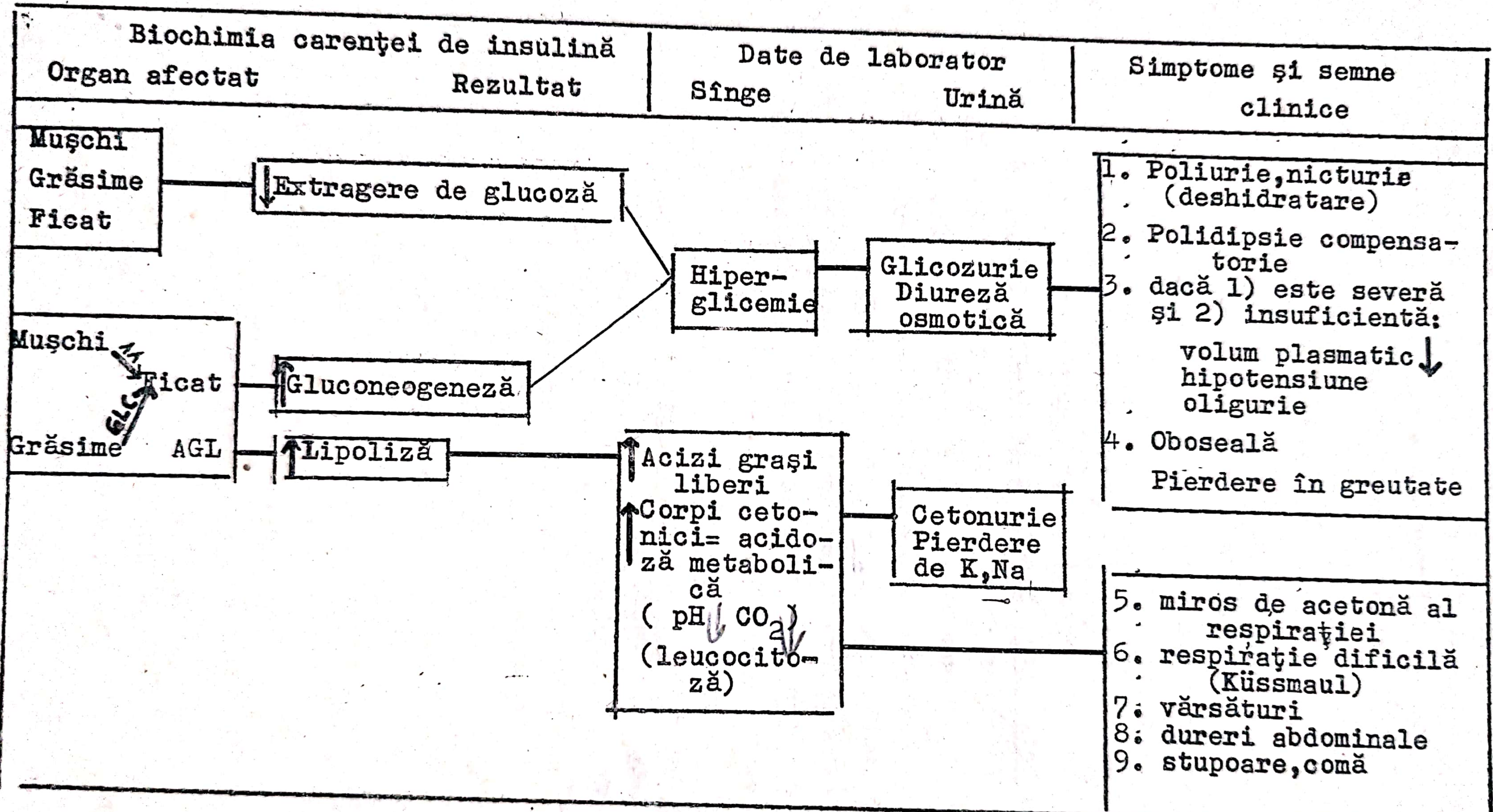
a) Dispneea de acidoză este "cheia de boltă a diagnosticului de comă diabetică".Nu lipseşte niciodată şi are,fie aspect de respiraţie Kussmaul (în patru timpi:inspir,pauză,expir,pauză), fie,mai frecvent,este vorba de o respiraţie amplă,zgomotoasă ("se aude mai mult decît se vede",inspirul şi expirul succedîndu-se fără pauză. Bolnavul se află în poziţie de decubit,nu sînt semne de insuficienţă cardiacă sau respiratorie,frecvenţa respiraţiilor este mai mare de 2o/minut. Dispneea nu trebuie sedată prin deprimarea centrului respirator bulbar. Nu se administrează bicarbonat de sodiu decît dacă există polipnee (dă depletiţie potasică).

b)Tulburările de conştienţă constau în: astenie,torpoare întretăiată de perioade de excitaţie; abolirea conştienţei este rareori totală (prognostic grav).

c)Deshidratarea este globală: uscarea tegumentelor,pliul cutanat persistent,uscăciunea limbii şi a mucoase jugale,hipotensiune arterială şi venoasă,colaps,dispariţia transpiraţiei axilare,hipotonia globilor oculari.Frecvent hipotermie (pînă la 33°C).

d)Halena acetonică.

e)Semne digestive (apar la 1/3 din cazuri):vărsături,dureri abdominale înalte sau abdomino-toracice,care pot duce la erori de diagnostic,frecvent diaree.




AA = aminoacizi
GLC= glicerol
AGL= acizi graşi liberi

Fig. 6 **Patofiziologia diabetului cetoacidozic**
(după Steinke-Soeldner, 1977)

f) Alte semne: absenţa semnelor neurologice de focar, midriază moderată, coloraţie roz-albăstruie a pometilor.

Examene biologice necesare: glicemia, glicozuria corpii cetonici (sînge, urină), rezerva alcalină (poate să scadă sub 6 mEq), pH sanghin, electrolitemia ($Na^+$, $Cl^-$, $K^+$), ureea sanghină, hematocritul, electrocardiograma (infarct, $K^+$), creatinina. Probele biologice se vor repeta la începutul tratamentului la 4,8,12 ore, apoi tot la 6 ore, pînă la ieşirea din comă. Pe foaia de observaţie se vor nota periodic: starea de conştienţă, starea de deshidratare, ritmul respirator, pulsul, TA, diureza.

Complicaţii.

In cursul comei diabetice pot apărea complicaţii, necesitînd tratamente energice corespunzătoare: a) infecţii urinare sau tromboflebite; b) aspiraţia traheobronşică a conţinutului gastric (sindrom Mendelson); c) complicaţii metabolice: hipoglicemie (prin aport glucidic insuficient, după două ore de la debutul tratamentului; de aici necesitatea supravegherii orare a glicozuriei); reapariţia cetozei (doză de insulină neadecvată, persistenţa unei cauze organice); depleţie de $K^+$ după 4 ore; alcaloză iatrogenă: după administrare de bicarbonat de sodiu, THAM, lactat de sodiu, potasiu.

Diagnosticul diferenţial.

A. Diabet necunoscut: 1. De gîndit la diabet în prezenţa unui abdomen pseudo-chirurgical, a unor fenomene cardiovasculare, respiratorii sau neurologice, asociate cu halenă acetonică.

2. Alte come (nediabetice) asociate cu tulburări de glicoreglare: neurologice (hemoragie meningiană, ictus cerebral), toxice (intoxicaţii cu salicilaţi, HIN, hidantoină, acid nalidixic, ingestie de alcool metilic, etilen-glicol, acetonă).

B. Diabet cunoscut: 1. Come metabolice specifice diabeticului:

-coma hipoglicemică: este bruscă, se însoţeşte de transpiraţii, agitaţie, redoare musculară, crize convulsive, Babinski bilateral, cu absenţa deshidratării, piele umedă, absenţa hipotensiunii arteriale, a dispneei şi a cetozei;

-coma hiperosmolară: polipnee discretă, niciodată de tip Kussmaul, predomină deshidratarea; hiperglicemie masivă (peste 8 g/l), fără cetoză; RA peste 18 mEq/l;

-acidoza lactică: intensă dispnee acidotică; absenţa sau discreţia corpilor cetonici în urină.

2.Acidoza metabolică de origine renală,cu cetoză moderată; bolnav cunoscut cu insuficienţă renală cronică,uree sanghină crescută.

3.Atingeri viscerale severe,cu tulburări de conştienţă: a) comă neurologică: există semne de focalizare (uneori poate exista hiperglicemie cu hiperglicozurie tranzitorie); b) infarct miocardic (ECG); c) pancreatită acută (amilazemie şi amilazurie crescute).

Tratamentul comei diabetice sau al cetozei grave se făcea pînă de curînd cu doze relativ mari de insulină. Actualmente se tinde la adoptarea de doze scăzute ("low doses"),dozele mari fiind inutile şi uneori nocive. Dar,deoarece nu există încă o acceptare generală a dozelor scăzute,vom da în continuare cîte o schemă terapeutică din ambele metode.

Tratamentul comei diabetice comportă: insulină şi hidratare.

I.Metoda clasică utilizată de şcoala germană (Froesch şi Rossier), foloseşte pentru hidratare o soluţie hipotonă (1/3 NaCl fiziologic, 1/3 Na bicarbonic 14‰ şi 1/3 apă distilată), iar cantitatea totală de insulină va fi în funcţie de glicemie. Schema perfuziilor este următoarea:

-I-a oră: 5oo-1ooo ml sol.hipotonă + 1oo U insulină; se adaogă 5oo ml macrodex 6%,cînd există hipotensiune cu simptome de şoc;

-de la aII-a la a IV-a oră: 1ooo ml sol.hipotonă + 1oo U insulină; 5oo ml macrodex sau 5oo ml sol.hipotonă, în funcţie de starea circulaţiei;

-de la aV-a la a XII-a oră: 1ooo-3ooo ml sol.hipotonă (sau sol.glucozată 5% cînd glicemia a scăzut sub 2,5 g‰) + 5o-2oo U insulină + potasiu 1o-2o mEq/oră (o,5-1 g); în funcţie de hipopotasemie se poate ajunge în unele cazuri pînă la 4o-6o mEq/oră (2-3 g);

-de la a XIII-a la a XXIV-a oră: 1ooo-3ooo ml sol.glucozată 5% (cînd glicemia este sub 2,5 g‰); insulină după necesitate; clorură de potasiu 1o-2o mEq/oră; dacă bolnavul s-a trezit,potasiul se va administra pe cale bucală sub formă de clorură de potasiu sau sucuri de fructe.

Totalul cantităţii de lichide ce pot fi perfuzate în 24 ore: 6-8 l la tineri, 4-5 l la bătrîni.

Viteza hidratării: 5oo ml/oră. Ea se menţine cît timp TA

şi R.A. nu tind să revină la normal şi se opreşte dacă apar e-deme, senzaţie de greaţă şi creştere tensională.

Cantitatea totală de potasiu (KCl sau fosfat de K) poate atinge 10 g/24 ore (sub controlul ionogramei şi ECG). Dar în oligurii importante şi cu acidoză marcată se va evita potasiul: pericol de hiperkaliemie.

Colapsul circulator: hidratare cu ser fiziologic sau sol. hipertonă, macrodex, căldură, fără substanţe presoare; macrodexul poate fi înlocuit cu plasmă 200-600 ml.

Se vor urmări: diureza (sondă "à demeure"): trebuie să se obţină cel puţin 40 ml urină/oră; infecţiile (pulmonare, urinare etc.) se vor trata energic cu ampicilină, gentamicină, eritromicină; vărsăturile vor fi tratate cu spălătură gastrică + aspiraţie.

Nu se va da digitală decît în decompensări cardiace evidente (pericol de suplimentare a efectelor hipopotasemice).

După 24 de ore: se trece la hidratare pe cale bucală cu 2-3 l lichide la care se adaogă 10-14 g NaCl, 8 g KCl şi 200 g hidrocarbonate. Acelaşi ritm de administrare va continua 2-3 zile.

II. Metoda dozelor scăzute ("low doses") de insulină (după Assan, 1978):

1. Corectarea cetozei (tratament fiziopatologic): insulină 2-20 U/oră în mod continuu, în perfuzie i.v. lentă cu pompă sau, în lipsă, i.m. la fiecare oră. Insulinoterapia se face cît timp durează cetonuria. Cînd glicemia scade la 2 g‰ se adaogă glucoză i.v. Dacă apare hipoglicemie, nu se opreşte insulina ci se accelerează debitul glucozei. După dispariţia cetozei se revine la insulină s.c., asigurîndu-se o impregnare insulinică continuă.

2. Corectarea spolierii hidroelectrolitice comportă:

-tamponarea iniţială a cetozei cu cel mult 500 ml sol. bicarbonatată izotonică;

-umplere volemică rapidă prin cale i.v. largă (cateter): 2 l. ser fiziologic, cantitate care va putea fi crescută sau asociată cu substituenţi de plasmă în caz de persistenţă a şocului; în general este necesar un aport lichidian de 10% din greutatea corporală şi de 400-600 mEq de Na;

-compensare potasică: 200-500 mEq (10-25 g) în 48 ore sub formă de KCl în flacoanele de perfuzie, începînd de la a doua o-

ră (sub controlul Kaliemiei şi ECG).

Se adaogă tratamentul nespecific al comei: asepsia cateterismelor venoase şi urinare, libertatea căilor aeriene, aşezarea de saltea antiescară, golire gastrică.

3. Tratamentul cauzei declanşatoare: pneumopatie "a minima", abdomen chirurgical, cauze ginecologice etc.

## Coma şi crizele hipoglicemice.

In cursul unui diabet pot apare crize sau coma hipoglicemică, datorită unei indiscipline terapeutice (regim alimentar, insulină) din partea bolnavului; datorită unei dozări defectuoase a insulinei în raport cu regimul instituit şi valorile glicemiei; la bolnavii în vîrstă sau cu insuficienţă renală, sulfamidele antidiabetice pot expune la hipoglicemii redutabile.

Diagnostic: debut brusc cu tremurături, convulsii, transpiraţii, hipoglicemie (sub o,6o g‰).

Tratamentul accidentelor hipoglicemice acute (la diabetici sau în hipoglicemiile spontane) trebuie făcut de extremă urgenţă şi constă în:

- ser glucozat hipertonic 1oo ml i.v., la început rapid, apoi perfuzie de 25o-5oo ml/oră, pînă se poate relua alimentaţia orală;
- glucagon 1 mg i.m. sau mai bine i.v., cu posibilitate de repetare.

In formele grave, glucozei i se poate asocia corticoterapie.

## Coma hiperosmolară diabetică

Definiţie: comă survenind mai ales pe teren diabetic şi determinată de condiţii capabile să crească osmolaritatea plasmatică peste 34o mOsm/l.

Este vorba de bolnavi peste 6o de ani, suferind de un diabet moderat, echilibrat prin regim sau antidiabetice orale; în peste 1/2 din cazuri este prima manifestare a unui diabet total necunoscut. Factori declanşanţi care induc coma: un puseu de pancreatită acută; deshidratare provocată de un episod infecţios febril; pierderi lichidiene prin diaree, vărsături, supradozaj de diuretice; corticoterapie; comă ceto-acidozică diabetică tratată intempestiv cu soluţii hipertone.

In toate aceste împrejurări este vorba de pierderea de lichid hipoton al plasmei, fără pierdere concomitentă de săruri (pentru detalii, vezi Vademecum de Urgenţe Medicale).

Tablou clinic.

Debut lent, progresiv, spre deosebire de coma diabetică, care se instalează în 24-48 de ore. In faza confirmată, două semne domină tabloul clinic: tulburări de conștiență pînă la comă și deshidratare masivă, globală, extra- și intracelulară.

Semnele deshidratării intracelulare: uscăciunea mucoaselor, limba prăjită, hipotonia globilor oculari, slăbire masivă, impresionantă (mai multe kg în cîteva zile), însoțită de sete intensă; febră (foarte frecvent).

Semnele deshidratării extracelulare: piele ridată, pliul abdominal și pe fața externă a coapsei persistent, hipotensiune arterială (rareori direct colaps), oligurie (rareori anurie) precedată de poliurie.

Semn negativ important: lipsa mirosului de acetonă al halenei.

Semne biologice: a) semne negative: absența corpilor cetonici în urină și a cetonemiei; bicarbonații peste 18 mEq/l; b) semne pozitive: hiperglicemie considerabilă: peste 8-1o g‰ (chiar 3o g‰); hiperglicozurie masivă, cu diureză mult crescută; hiperazotemie 1-2 g/l; natremie cu valori peste 15o mEq/l; cloremia 11o-115 mEq/l; osmolaritatea plasmatică se calculează de obicei luînd ca punct de plecare ionograma plasmatică și glicemia: (Na + 13) x 2 + (glicemia g/l x 5,5) = ... mOsm. Normal = 31o mOsm. Patologic, poate depăși 4oo mOsm/l; delta-crioscopic tinde spre 1 (normal = o,56): semn de hipertonie plasmatică; hemoconcentrația: hematocrit peste 45%, hiperproteinemie, hiperleucocitoză; fapt particular: urini sărace în Na și Cl, dar kaliurie ridicată (invers ca în coma diabetică).

Deci tabloul biologic, în rezumat, cuprinde: hiperglicemie + hiperosmolaritate. Se supraadaogă de obicei semne de insuficiență renală funcțională.

Supravegherea biologică: se va efectua la intervale de 4 ore, constînd din: glicemie, electrolitemie, diureză orară, glicozurie, natriurie (creșterea natriuriei indică prognostic bun); azoturie (scăderea bruscă semnifică tubulopatie de șoc, care complică insuficiența renală funcțională), hemoglobinurie (hemoliza intravasculară iatrogenă, consecutiv administrării soluției hipotone i.v.).

Evoluție. Depinde de precocitatea diagnosticului și perfec-

ta reglare a tratamentului, orice eroare de reanimare fiind potențial fatală.

Prognostic: foarte grav, mortalitate 4o-5o%.

Diagnosticul precoce este capital. Se vor elimina: coma diabetică cetoacidozică, coma hipoglicemică, lactacidotică (vezi tabelul).

Tratament.

In acelaș timp simplu și dificil. Rehidratarea este elementul terapeutic fundamental; urmează tratarea hiperglicemiei și apoi reechilibrarea electrolitică.

a) Deshidratarea se corectează calculînd necesarul după formula:

$$P_1 = \frac{5P_2C_2}{3C_1+2C_2}$$

în care: $P_1$ = greutatea corporală normală; $P_2$ = greutatea corporală actuală; $C_1$ = presiunea osmotică normală a plasmei (31o mOsm); $C_2$ = presiunea osmotică actuală a serului. Cantitatea de apă de administrat este $P_1-P_2$.

Cînd bolnavul este conștient, se administrează apă pură per os sau pe sondă gastrică. La comatoși se vor face perfuzii: ser glucozat 25-3o%, concentrație optimală, permițînd în acelaș timp aportul unor cantități mari de apă și evitînd o hemoliză. Cantitatea perfuzată va fi de minimum 6-8 l, dar poate atinge și 24 l în 24 ore.

b) Insulinoterapia: 5o U i.v. (în tubulura de perfuzie) și 5o U s.c.; apoi 5o U i.o. intra venos la fiecare oră, atît timp cît glicemia se menține peste 3 g‰.

c) Potasiul: aportul de potasiu este fundamental, necesitînd uneori pînă la 14 g/zi, în funcție de ionogramele repetate. Se preferă gluconatul sau propionatul de potasiu, deoarece clorura și lactatul pot antrena, fie o acidoză hipercloremică, fie o acidoză lactică.

d) Tratamentul complicațiilor: insuficiență renală acută: dializă; colaps: vasopresoare (angiotensină, norartrinal); tromboze: heparină; cădere brutală a glicemiei: dextroză 5o‰.

e) Tratament preventiv: de cunoscut riscul hiperosmolarității în diferitele situații amintite; prescrierea adecvată a aportului caloric la un diabetic; insulinoterapie adecvată.

Tabelul XXX

Come care pot surveni în cursul unui diabet

| Tipul de comă | Semne clinice esenţiale | Semne biologice | Tratament |
|---|---|---|---|
| Coma ceto-acidozică | Debut lent<br>Comă calmă<br>Deshidratare.<br>Halenă acetonică.<br>Respiraţie acidotică. | Hiperglicemie<br>Glicozurie<br>Cetonurie<br><br>Rezervă alcalină scăzută. | Insulină<br>Hidratare |
| Coma hipoglicemică | Debut brusc<br>Tremurături<br>Convulsii<br>Transpiraţii | Hipoglicemie (sub 0,60 g‰). | Soluţie glucozată hipertonă i.v. |
| Coma hiperosmolară | Comă deseori cu convulsii şi hipertonie musculară.<br>Deshidratare globală gravă.<br>Lipsa halenei acetonice. | Hiperglicemie masivă (peste 8 g/l)<br>Dar: R.A. peste 18 mEq/l. | Rehidratare + insulină şi potasiu. |
| Coma lact-acidotică | Dispnee acidotică intensă.<br>Comă cu debut rapid. | Creşterea acidului lactic în sînge.<br>R.A.prăbuşită. | Soluţii alcalinizante (dar de obicei fără rezultat).<br>Ideal: hemodializa. |

# ERATĂ

## volumul II

| pagina | rîndul | în loc de: | se va citi: |
| --- | --- | --- | --- |
| 282 | 3 de sus | tr...cobalamină | transcobalamină |
| 285 | 11 " " | se suprimă ultimele două paranteze | |
| 286 | 4 " " | 1-2 mg/zi | 1-2 cp./zi |
| 301-bis | 6 de jos | (5-10 mg) | (5-10 mg/zi) |
| 311 | 12 de sus | metamielocite, granulocite adulte) | metamielocite)şi granulocite adulte |
| 315 | 8 de sus | neosteogeneza | neo-osteogeneza |
| 316 | 10 de sus | imune alergice | imuno-alergice |
| 318 | 5 de jos | (neutrofilie) | (neutropenie) |
| 319 | 5 " " | gaze | radiaţii |
| 319 | 1 de jos | carcinomatoză | carcinomatoasă |
| 320 | 12 de sus | granulocitoză | agranulocitoză |
| 321 | 14 " " | 1,5-2 mg/zi | 1,5-2 mg/Kgc/zi |
| 332 | 9 " " | 100 m/mp/zi | 100 mg/mp/zi |
| 341 | 3 " " | reticulină | cromatină |
| 342 | 23 " " | secretat | secretant |
| 345 | 4 " " | vindersină | vindesina |
| 346 | 6 de jos | malignă: | malignă): |
| 351 | 11 de jos | LIG | IGC |
| 354 | 3 de sus | 150 ml | 150 ml sol.3 %o |
| 357 | 10 de jos | hiperreactivitate | hiperactivitate |
| 362 | 22 de sus | fig.2 | fig.3 |
| 367 | 9 de sus | luxaţia | subluxaţia |
| 370 | 10 " " | 50-60 % | 50-60 g%o |
| 386 | 22 " " | Citostatice: $P^{32}$ | $P^{32}$, citostatice: |
| 394 | 13 " " | fibrinogenului | plasminogenului |
| 395 | 20 " " | 25-30/24 de ore | 25-30 g/24 de ore |
| 404 | 11 " " | 404 | 488 |
| 404 | 19 de sus | 405 | 415 |
| 405 | 14 de sus | (pag. ) | (pag.454) |
| 405 | 3 de jos | -pag. ) | -pag.288) |
| 463 | 14 dessus | splenică | hepatică |
| 491 | 8 de jos | 0,50 g | 0,05 g |
| 511 | 9 " " | (pag. ) | (pag.627) |
| 522 | 11 de sus | microscopică | macroscopică |
| 526 | 25 de sus | în | şi |
| 533 | 18 " " | (clortalidonul, | (şi clortalidonul, |
| 542 | 7 " " | 6 săptămîni-12 luni | 6 săptămîni-2 luni |
| 552 | 1 de sus | insulină | inulină |
| 552 | 3 de jos | cazurilor | cauzelor |
| 553 | 4 " " | Trimetoprim, Sulfametoxazol | Trimetoprim + + Sulfametoxazol |
| 560 | 6 de sus | venelor | venei |
| 563 | 9 de jos | la 150-160 mmHg | uneori la 150-160 mmHg |
| 565 | 14 de sus | saluretice (furosemid, | saluretice (furosemid), |
| 568 | 1 de jos | 10-15 mEq/zi | 5-10 g/zi |
| 584 | 2 de sus | hipercreatinemie | hipercreatininemie |
| 602 | 9 " " | polimiozită | (polimiozită) |
| 610 | 7 de jos | 100 mg | 100 mg sau mai mult |
| 615 | 3 de jos | se va suprima al doilea cuvînt "de" | |
| 619 | 12 de sus | acetoxhexamida | acetohexamida |
| 623 | tabel, caseta centrală inferioară: | | pH↓ $CO_2$↓ |



Vol. I și II, 46 lei